

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Institut für Physiologie

Veränderungen der Contingent Negative Variation (CNV)
während
experimentell induzierter Schmerzen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Philipp Stude
aus Recklinghausen
2006

Dekan: Univ.-Prof. Dr. K.-H. Jöckel

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. D. Bingmann

2. Gutachter: Prof. Dr. A. Lehmenkühler, Düsseldorf

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Dezember 2006

Publikationen

Peer-reviewed Originalartikel:

- Stude, P., Wischniewski, C., Thümler, P., Lehmenkühler, A., Richter, F., Wiemann, M., Bingmann, D. (2003) Contingent negative variation increases during experimentally induced sustained ischemic pain. *Neurosci. Lett.* 348, 9-12.

Abstracts:

- Wischniewski, C., Stude, P., Bingmann, D., Lehmenkühler, A. (1999) Contingent negative variations (CNV) increase during experimentally induced ischemic pain. *Schmerz* 13 Suppl. 1,: 9.
- Bingmann, D., Wischniewski, C., Stude, P., Thümler, P., Lehmenkühler, A. (2000) Increase of the Contingent negative variations (CNV) during experimentally induced ischemic pain. *Pflrs. Arch. Eur. J. Physiol.* 439 Suppl. 360.
- Stude, P., Wischniewski, C., Bingmann, D., Lehmenkühler, A. (2000) Contingent negative variations (CNV) increase during experimentally induced ischemic pain. *Clin. Neurophysiol.* 111, 148.
- Stude, P., Wischniewski, C., Bingmann, D., Lehmenkühler, A. (2000) Contingent negative variations (CNV) Zunahme während experimentell induzierten ischämischen Schmerzes. *Akt Neurol* 28 Suppl. 2, S81.
- Lehmenkühler, A., Wischniewski, C., Stude, P., Thümler, P., Bingmann, D. (2000) Contingent negative variation increases during sustained peripheral pain induced by ischemia. *J. Neuroscience*.

Vorträge:

- Wischniewski C, Stude P, Bingmann D, Lehmenkühler A. Contingent negative variations (CNV) increase during experimentally induced ischemic pain. Deutscher Schmerzkongress, München, 21.11.1999
- Stude P, Wischniewski C, Bingmann D, Lehmenkühler A. Contingent negative variations (CNV) increase during experimentally induced ischemic pain. 10th European Congress of Clinical Neurophysiology (IFCN), Lyon 26.-30.08.2000
- Stude P, Wischniewski C, Bingmann D, Lehmenkühler A. Contingent negative variations (CNV) Zunahme während experimentell induzierten ischämischen

Schmerzes. 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft, Baden-Baden, 27.09.-01.10.2000

Poster:

- Bingmann D, Wischniewski C, Stude P, Thümler P, Lehmenkühler A. Increase of the Contingent negative variations (CNV) during experimentally induced ischemic pain. 79. Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, Ulm, 19.03.-22.03.2000
- Lehmenkühler A, Wischniewski C, Stude P, Thümler P, Bingmann D. Contingent negative variation increases during sustained peripheral pain induced by ischemia. Society of Neuroscience, 30th annual meeting, New Orleans, November 4-9, 2000

Inhaltsverzeichnis

1)	Einleitung	7
2)	Fragestellung	17
3)	Methoden	18
4)	Ergebnisse	22
5)	Diskussion	35
6)	Zusammenfassung	45
7)	Literatur	46
8)	Abkürzungsverzeichnis	52
9)	Danksagung	53
10)	Lebenslauf	54

Meinen Eltern gewidmet

1) Einleitung

Schmerz betrifft Menschen in jedem Bereich der Medizin. Die Wahrnehmung von Schmerzen bei akuten Verletzungen oder in klinischen Schmerzzuständen findet in supraspinalen Ebenen statt. Diese supraspinalen Mechanismen spielen eine wesentliche Rolle in der Repräsentation und Modulation von Schmerzwahrnehmung und sind Bestandteil intensiver Forschung. Dabei kommt insbesondere der Messung der Auswirkung von Schmerzzuständen auf Funktionen des ZNS eine besondere Rolle zu. Unterschiedliche Verfahren werden hierfür eingesetzt, die zum einen funktionell bildgebend, zum anderen elektrophysiologisch arbeiten. Bei allen Untersuchungen zur Schmerzmessung muss jedoch unterschieden werden, ob die direkte Antwort auf einen schmerzhaften Zustand oder experimentellen Stimulus gemessen, oder ob die Reaktion indirekt durch Veränderungen von z. B. evozierten Potentialen registriert wird. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 1.

<i>Methode</i>	<i>Messquelle</i>	<i>Räumliche Auflösung (mm)</i>
fMRT	Änderungen des lokalen zerebralen Blutflusses	4-5
EEG/EP/MEG	Intrinsische hirnelektrische Aktivität	10
PET/SPECT	Hirnmetabolismus	5-10
Hirnstammreflexe (BR, ES2)	Evozierte Muskelaktivität hirnnervensorgter Muskeln	---
TMS	Evozierte Antworten (Nervenleitung, visuelle Phänomene)	10

Tabelle 1: Apparative Verfahren, die zur Messung von Schmerz eingesetzt werden. (Abkürzungen: fMRT: funktionelle Kernspintomographie, EEG: Elektroenzephalographie, EP: evozierte Potentiale, MEG: Magnetenzephalographie, PET: Positronen-emissionstomographie, SPECT: Singlephotonen-Emissions-Computertomographie, BR: Blinkreflex, ES2: Exterozeptive Suppression, TMS: transkranielle Magnetstimulation)

All diese Verfahren bergen Vor- und Nachteile, die in einem Versuchsaufbau zur Messung von Schmerz Berücksichtigung finden müssen. FMRT Untersuchungen haben den Vorteil einer sehr hohen Ortsauflösung, sie sind jedoch in Ihrer zeitlichen Auflösung beschränkt und verlangen einen großen technischen Aufwand. Ähnliches gilt für PET/SPECT Untersuchungen, die darüber hinaus zu einer zusätzlichen Strahlenbelastung führen.

Hirnstammreflexe spiegeln zwar indirekt die Funktion überwiegend deszendierender schmerzmodulierender Systeme wieder, bieten aber keine Möglichkeit, kortikale Funktion zu erfassen. Aus diesem Grund wurde in der vorgelegten Arbeit der Ansatz gewählt, Auswirkungen eines anhaltenden Schmerzreizes auf späte Anteile ereigniskorrelierter Potentiale (EKP) im Elektroenzephalogramm (EEG) zu untersuchen.

Es hat sich dabei angeboten, Veränderungen kortikaler Aktivität durch einen tonischen Schmerzreiz in einem sowohl in der Stimulation wie auch in der Registrierung robusten Versuchsaufbau zu messen.

Im folgenden sollen demnach zunächst die eingesetzten Instrumente der Schmerzstimulation und der EKP-Aufzeichnung dargestellt werden.

Ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs)

Evozierte Potentiale (EPs) sind Antworten innerhalb des EEGs auf externe Stimuli. EP werden von ihrem zeitlichen Auftreten und ihren Charakteristika her in zwei bzw. drei (in der angelsächsischen Literatur) Anteile eingeteilt (Stöhr et al., 1996) : Diejenigen Anteile der evozierten Potentiale, die innerhalb der ersten 10 bis 100 ms auf einen externen Stimulus folgen, werden übereinstimmend als reizkorrelierte (exogene) Anteile evozierter Potentiale bezeichnet. Diese Bezeichnung beschreibt die wesentlichen Charakteristika wie folgt:

- Abhängigkeit von physikalischen Stimulus-Parametern
- Modalitäts-spezifisches Oberflächen-Ausbreitungsmuster
- Hohe inter- und intraindividuelle Stabilität und intrasubjektive Reliabilität

Aufgrund dieser Charakteristika erlauben sie Rückschlüsse auf die Funktion der klassischen sensorischen Leitungssystemen. Daher finden sie in großem Maße Anwendung in der klinischen Diagnostik.

Die hierbei untersuchten Potentiale sind das somatosensibel evozierte Potential (SEP), das visuell evozierte Potential (VEP) und das akustisch evozierte Potential (AEP).

Kortikale Antworten im zeitlichen Bereich von mehr als 100 ms bis zu einigen Sekunden nach einem externen Stimulus werden als ereigniskorrelierte (endogene) Potentiale (EKPs) bezeichnet. Sie unterscheiden sich von den reizkorrelierten wie folgt:

- Oberflächen-Ausbreitungsmuster sind kaum reizabhängig und
- es besteht eine Abhängigkeit von psychologischen und Verhaltensprozessen, die direkt das Ereignis betreffen. Solche Prozesse variieren mit der Aufgabenstellung, der Unterweisung oder der experimentellen Versuchsanordnung, aber auch mit perzeptionellen, motivationsbedingten und kognitiven Prozessen des Gehirns.

Die bekanntesten EKPs sind das akustisch evozierte Potential im Oddball-oder Neuheitsreiz-Paradigma mit der Komponente P3 und die Contingent negative variation (CNV).

Potentiale mit einer Latenz von 0,5 bis mehreren Sekunden werden überwiegend als sogenannte langsame kortikale Potentiale bezeichnet (engl. „slow cortical potentials“, SCPs). Sie werden typischerweise vor willkürlichen Bewegungen (Bereitschaftspotential, BP) oder vor einem erwarteten Ereignis mit daraus resultierender Handlungsfolge beobachtet.

CNV

Die Contingent negative variation (CNV) ist ein ereigniskorreliertes Potential, das als negatives Potential zwischen einem Warnreiz (S1) und einem imperativen Reiz (S2) auftritt. Die CNV wurde erstmals von Gray Walter (Walter et al., 1964) beschrieben und in den folgenden Jahren häufig untersucht (Übersichtsarbeiten in: Rockstroh et al. 1989).

Um eine CNV in einem Zweistimulusparadigma zu erhalten, müssen eine Reihe von Bedingungen erfüllt sein:

- Die beiden Reize S1 und S2 müssen leicht erkennbare akustische, visuelle oder taktile Reize sein.
- Das Interstimulusintervall sollte zwischen 1 und 6 Sekunden liegen

- Der imperative Reiz (S2) sollte eine motorische Reaktion, eine Diskriminationsaufgabe oder eine andere Form kognitiver Verarbeitung sein (Rockstroh et al. 1989)

Bei kurzen Stimulationsintervallen von 1 Sekunde, die auch von Walter (1964) verwendet wurden, entsteht eine monophasische CNV, die zwischen S1 und S2 ansteigt (s.a. Abbildung 2). Bei längeren Interstimulusintervallen von mehr als 3 Sekunden zeigt sich ein biphasischer Verlauf mit einer frühen (early CNV) und einer späten (late CNV) Komponente. Die frühe Komponente zeigt ihre maximale Amplitude etwa eine Sekunde nach Reizbeginn, während die späte CNV unmittelbar vor dem imperativen Reiz ihr Maximum erreicht. Die Amplituden der negativen Potentiale erreichen in der Regel Werte zwischen 10 und 20 μV .

Über die Grundlage beider Komponenten der CNV existieren mehrere, jedoch mittlerweile miteinander vereinbare Konzepte (Übersichten in Tecce und Cattanach, 1982; Rohrbaugh & Gaillard, 1983; Rockstroh et al. 1989; Brunia 1994): Danach setzt sich die frühe CNV aus einer Kombination einer negativen Welle in Reaktion auf den S1 (Orientierungswelle, o-wave) und einer negativen Welle in Erwartung des S2 zusammen. Die späte CNV resultiert aus der Vorbereitung der motorischen Reaktion (motorische Komponente) sowie der Erwartung des S2 (nicht motorische Komponente). Insbesondere Brunia (1994) konnte in einer Reihe von Experimenten zur sogenannten Stimulus Preceding Negativity (SPN) die beiden Anteile der Erwartung und der Reaktionsvorbereitung trennen.

Die Amplitude der CNV (mit kurzem Interstimulusintervall) wird nach Tecce (1972) durch die Kombination zweier Prozesse bestimmt: Aufmerksamkeit und Arousal. Aufmerksamkeit wurde von Tecce (1972) als ein Prozess beschrieben, der eine steuernde Funktion hat, der die Selektion relevanter Informationen aus der Umgebung erleichtert und als eine Art der Fokussierung durch S1 hervorgerufen wird. Arousal wurde von Tecce als ein Prozess verstanden, der Verhalten unspezifisch verstärkt. Danach sind Aufmerksamkeit und CNV-Amplitude mit einer positiven monotonen Funktion miteinander verbunden, während Arousal und CNV-Amplitude über eine umgekehrte U-Funktion mit einander verknüpft sind.

Andere Arbeitsgruppen unterstützen durch ihre Ergebnisse ebenfalls das Aufmerksamkeits-Arousal-Konzept der CNV (Tecce 1972, Rockstroh et al. 1989) wie folgt:

- Verminderte CNV bei Ablenkung und bei aufmerksamkeitsreduzierten Patienten
- Rebound („supranormale“)-CNV nach Ablenkung und nach psychotroper Medikation
- Umgekehrt U-förmiger Zusammenhang zwischen subjektiv empfundenen Stress und CNV Amplitude (Howard 1986)

Neuroanatomische und neurophysiologische Grundlagen

Biologische Grundlagen der Generatoren von EEG und evozierten Potentialen unterscheiden sich nicht grundsätzlich. An den langsamen Potentialen sind jedoch neuronale Verbände beteiligt, die bislang noch nicht abschließend geklärt sind (Rockstroh et al. 1989). Ein aktuelles Modell über die Grundlagen von EEG und evozierten Potentialen stammt von Elbert (1993) und enthält folgende Komponenten:

- 1) Die elektrischen Grundlagen der EEG-Signale und der langsamen Potentiale entstehen in den Dendriten apikaler kortikaler Pyramidenzellen.
- 2) Die an der Kopfhaut ableitbaren negativen Potentiale stellen ein Maß für die Erregbarkeit der darunter liegenden neuronalen Strukturen dar. Oberflächen-positive Potentiale entsprechen einer über weite Bereiche verteilten Reduktion neuronaler Erregbarkeit.
- 3) Die Lenkung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozessen erzeugt negative Feldpotentiale in neuronalen Netzwerken. Gedächtnisspeicherungs- und Abrufprozesse erfordern, dass große Teile des neuronalen Netzwerkes inaktiv sind. Diese Prozesse sind deshalb von weit verbreiteten Wellen mit hohen positiven Amplituden begleitet. Die Suche nach Generatoren dieser Wellen kann deshalb zu neuronalen Strukturen führen, die nicht im aktiven Speicherprozess beteiligt sind.

- 4) Die Regulation der kortikalen Erregbarkeit und damit auch der langsamen Potentiale wird teilweise durch Feedback-Loops erreicht, die durch die Basalganglien und andere subkortikale Strukturen, den Thalamus und dann in den Kortex zurücklaufen. Feedback-Schleifen erzeugen permanente Fluktuationen, die sich in den EEG-Wellen widerspiegeln und nicht lineare Eigenschaften aufweisen, weshalb das Roh-EEG am besten mit den Methoden der nicht linearen System-Theorie zu untersuchen ist.

Darüber hinaus muss jedoch das Modell von Elbert um einige Gesichtspunkte erweitert werden:

- Beitrag von Gliazellen

Auch wenn Oberflächenpotentiale des Kortex eng mit Aktivierungsänderungen von oberflächlich gelegenen Neuronen gekoppelt sind, so ist es unwahrscheinlich, dass diese Nervenzellen selber die Oberflächenpotentiale erzeugen (Caspers et al. 1980). Ein Faktor in der Genese langsamer Potentiale ist die Depolarisation von Gliazellen. Die Aktivität apikaler Dendriten führt zur Freisetzung von K^+ -Ionen, die ihrerseits zur Depolarisation der Gliazellmembran führt. Diese Gliazellpotentiale haben direkten Einfluss auf die lokale neuronale Aktivität, ihr Zeitverlauf beträgt z. T. mehrere Sekunden. In wieweit jedoch die Oberflächenpotentiale den Anteil der Gliazellen an der Entstehung der Oberflächenpotentiale wiedergeben, ist nicht abschließend geklärt (Rockstroh et al., 1989; Caspers et al. 1980).

- Anteil kortikaler und subkortikaler Strukturen

Obwohl langsame Potentiale im Kortex entstehen, sind die zugrunde liegenden Aktivierungsprozesse in der Regel wohl subkortikalen Ursprungs.

Dabei spielen drei Systeme eine wichtige Rolle:

- *Formatio reticularis* (FR): Schon McCallum et al. (1973) und Rebert (1972) stellten Zusammenhänge zwischen tonischen Aktivitätsniveaus und Stimulation der FR und Veränderungen des kortikalen DC-Potentials dar. Darüber hinaus konnten beim Menschen und beim Tier während der Durchführung von CNV-Paradigmen negative DC-Potentialveränderungen im Bereich von Hirnstamm und Cortex gefunden werden.

- Thalamus: Skinner und Yingling beschrieben 1977 die bahnende Funktion der retikulären Thalamuskern auf die aufsteigenden Aktivierungsprozesse. Ein Beispiel hierfür sind die Aufzeichnungen langsamer Potentiale in verschiedenen Aktivierungszuständen.
- Das Mediothalamische-frontocorticale-System (MTFCS) beeinflusst auch die retikulären Kerngebiete.

Zusammenfassend regulieren alle drei Systeme tonische und phasische Aktivierung über aufsteigende Schleifen des Nucleus reticularis.

Viele an der CNV-Generierung beteiligten Strukturen sind auch für die Schmerzperzeption verantwortlich, die hier untersucht werden soll. Daher bietet es sich an, Einflüsse von Schmerzverarbeitung auf die CNV zu untersuchen

Experimenteller Muskelschmerz - Tourniquet-Schmerz

Der in dieser Arbeit verwendete experimentelle Schmerzreiz ist der 'submaximal-effort tourniquet test', der erstmals 1931 von Lewis im Rahmen von Simulationen zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit beschrieben wurde (Lewis et al. 1931).

Hierzu wird an einer Extremität eine Manschette angebracht und mit einem Druck aufgepumpt, der deutlich über dem systolischen Blutdruck liegt. Nach einer kurzen Zeit entsteht daraufhin an der entsprechenden Extremität ein dumpf-drückender Schmerz im Bereich des Tourniquets und distal davon.

Während 1931 Lewis noch einen sogenannten Faktor 'P' für den Ischämieschmerz verantwortlich gemacht hatte, ist mittlerweile bekannt, dass der resultierende Perfusionsstopp zu einer Akkumulation nozizeptionsfördernder Ionen und Metaboliten wie z. B. Kalium, H^+ -Protonen, Histamin, Adenosin und Bradykinin führt (Kumazawa und Mizumura 1977, Newham et al. 1994, Issberner et al. 1996). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass durch den mechanischen Druck der Manschette auf die Haut und andere darunterliegende Gewebestrukturen direkt mechanosensible Nozizeptoren erregt werden (Droste und Greenlee 1985).

Solche Nozizeptoren haben eine so hohe Erregungsschwelle, dass sie nur durch gewebschädigende oder potentiell gewebschädigende Einflüsse erregt werden (Marchettini et al. 1996).

Nach Mense reagieren muskuläre Nozizeptoren bereits am Übergangsbereich zwischen schmerzhaften und nicht schmerzhaften Reizintensitäten, sodass eine warnende Funktion vor Eintreten des tatsächlichen Gewebeschadens angenommen werden kann (Mense 1999). Die Nozizeptoren der Skelettmuskulatur sind freie Nervenendigungen, die über marklose Gruppe-IV-Fasern oder dünne markhaltige Gruppe-III-Fasern Schmerzsignale nach zentral leiten (Kumazawa und Mizumura 1977). Während der Einfluss der makromolekularen Mediatoren tachyphylaktische Eigenschaften zeigt, lösen H^+ -Protonen eine nicht habituierende Nozizeptor-Exzitation aus (Issberger et al. 1996).

Die Weiterleitung geschieht im Hinterhorn des Rückenmarks über 'nociceptive specific' (NS) Neurone, die überwiegend in Lamina I und II durch C-Fasern erregt werden, und 'wide-dynamic-range' (WDR) Neurone, die überwiegend in Lamina IV bis VI vorhanden sind. Sie werden zusätzlich durch A δ -Fasern erregt (Fitzgerald 1984, Wallace 1992).

Die Aktivität dieser Neurone wird in lateralen und medialen Thalamuskerngebieten weiterverarbeitet. Entsprechend der verschiedenen Ausbreitungswege sprechen wir von einem lateralen und einem medialen Schmerzsystem. Die Neurone des lateralen Thalamus projizieren in den somatosensorischen Kortex (S1, S2), die des medialen Thalamus in den limbischen und in den frontalen Kortex. (Übersicht in Willis 1994).

Die ventralen Kerngruppen des lateralen Thalamus (Ncl. ventralis posterolateralis –VPL-, Ncl. ventralis posteromedialis –VPM- und Ncl. ventralis posterior inferior–VPI) erhalten Afferenzen aus der Lamina I und II via neospinothalamischen Teil des Tr. Spinothalamicus.

Die medialen und intralaminären, überwiegend unspezifischen Thalamuskerngruppen erhalten Afferenzen aus der Lamina V und VI über den paläospinothalamischen Anteil des Tr. spinothalamicus.

Weitere Efferenzen der Lamina IV bis VI werden über den Tr. spinoretikularis zentralwärts geleitet und enden in der Formatio reticularis an mehreren Kerngruppen (u.a. Locus coeruleus, Raphe-Kerne und Nucleus gigantocellularis). Diese Kerngruppen sind z. T. an der Steuerung des sympathischen Nervensystems und des Aufmerksamkeitsniveaus beteiligt.

Auch funktionell lassen sich laterales und mediales System unterscheiden: Das laterale System (Neospinothalamische Bahn mit Umschaltung in VPL, VPM und VPI) dient dem Erkennen und der Diskrimination der Schmerzempfindungsqualitäten Intensität, Lokalisation und Zeit. Das mediale System (paläospinothalamische Bahn Umschaltung in medialen und intralaminären Kernen, spinoretikuläre und spinolimbische Bahn) dient der affektiven Bewertung einer schmerzhaften Empfindung und daraus resultierender Handlungsbeeinflussung wie z. B. Vigilanzsteigerung, Flucht, oder abweichendes oder vermeidendes Verhalten.

Der empfundene dumpfe Tourniquet-Schmerz zeigt aufgrund von Untersuchungen von Smith (Smith et al. 1966) ähnliche Eigenschaften hinsichtlich Schwere, Dauer und pharmakologischem Ansprechen auf Opioide wie pathologische Schmerzen. Daher erscheint er als experimentelles Schmerzmodell anwendbar. Der Schmerzbeginn und seine Intensität treten dabei unabhängig vom gewählten Druck auf (Hagenouw et al. 1986).

Neben der Anwendung in der Evaluation von analgetischen Substanzen wie auch elektrophysiologischen schmerztherapeutischen Ansätzen (Segerdahl et al. 1994, Woolf 1979) wird die Tourniquet-Technik zur "Blutleere" bei orthopädischen oder chirurgischen Operationen der Extremitäten täglich hundertfach eingesetzt, wobei der Verschlussdruck bis 300 mmHg liegt und die Ischämiezeit bis zu drei Stunden beträgt. Aufgrund dieser vielfachen Erfahrung und dem Wissen um nur sehr selten auftretende Komplikationen ist die Anwendung des Tourniquet als sicher anzusehen (Hagenouw et al. 1986).

Aufgrund der folgenden Befunde wurde in der vorliegenden Arbeit der Ischämieschmerz als Schmerzmodell gewählt:

- Ähnlichkeit von pathologischen Schmerzen dumpf-drückender Art und Fortleitung über Gruppe-III- und Gruppe-IV-Fasern.
- Unabhängigkeit von gewähltem Druck für Beginn und Intensität der Schmerzsensation.
- Robustheit und Reproduzierbarkeit.
- Unschädlichkeit für den Probanden bei Beachtung der maximalen Versuchsdauer.

2) Fragestellung

Aufgrund der dargelegten Zusammenhänge wurden folgende Arbeitshypothesen formuliert:

- 1) Die polysynaptische Generierung der CNV spiegelt in einem beträchtlichen Umfang höhere kortikale Funktionen wider. Eine Modulation der CNV durch Schmerz ist daher anzunehmen.
- 2) Die Generierung erfolgt in anatomischen Regionen, die in der Schmerzverarbeitung miteinbezogen werden. Auch hierdurch ist eine Modulation durch Schmerz anzunehmen.
- 3) Bisherige Untersuchungen in der Literatur beschränken sich auf den Einfluss von Schmerz als Stimulus auf überwiegend frühe Anteile (EPs) und nicht ereigniskorrelierte Anteile (EKPs) evozierter Potentiale.
- 4) Bei Probanden mit experimentell induziertem, ischämischen Schmerz kann somit eine Veränderung der CNV als bioelektrisches Korrelat der kognitiven Verarbeitung eines experimentellen Dauerschmerzes angenommen werden.

Diese Hypothesen wurden an 22 Probanden überprüft.

3) Methoden

Population:

Insgesamt wurden 22 gesunde Probanden in die Studie aufgenommen. Alle waren Rechtshänder (Oldfield 1973). Die Tabelle 2 zeigt die Zusammensetzung der Gruppe:

Anzahl	Gesamt	22
	Weiblich	7
	Männlich	15
Alter [Jahre]	Gesamt	26,95 (+- 7.01 SD)
	Weiblich	25,67 (+- 2.13 SD)
	Männlich	29,29 (+-12,34 SD)
Geschlechtsindex	Weibl./Männl.	0.47 (n.s., χ^2 -Test)

Tab. 2) Demographie der untersuchten Population.

Ausschlußkriterien waren:

- Analgetikagebrauch in den letzten 48 Stunden, sowie das ZNS beeinflussende Akut- oder Dauermedikation.
- Kopfschmerzanamnese gemäß der IHS-Klassifikation von 1988 (Migräne, chronischer Spannungskopfschmerz, chronischer täglicher Kopfschmerz)
- Andere chronische Schmerzsyndrome.
- Nikotinkonsum in den letzten 120 min vor der Ableitung.
- Neurologische Vorerkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems (z.B. toxisch, hypoxisch, traumatisch, entzündlich, ischämisch, degenerativ).
- Psychiatrische Vorerkrankungen (z.B. Depression, Schizophrenie).

Datenerhebung:

Untersuchungsbedingungen

Alle Untersuchungen fanden im selben Untersuchungsraum in den späten Nachmittags- oder frühen Abendstunden statt. Die Raumtemperatur lag zwischen 19 und 21⁰ C. Der Proband saß jeweils aufrecht und bequem auf einem Stuhl. Akustische Störungen wurden minimiert.

CNV-Registrierung

Die cerebrale elektroenzephalographische Aktivität wurde mit Oberflächen Elektroden (Ag/AgCl-Napfelektroden) an den Punkten Fz und Cz nach dem 10-20 Schema abgeleitet. Die Referenzelektrode war links retroauriculär am Processus mastoideus des Os temporalis platziert. Das Elektrookulogramm wurde zur Artefaktdetektion diagonal registriert, um Augenbewegungsartefakte sowohl in vertikaler (Blink) als auch in horizontaler Richtung zu erfassen. Die EEG-Aufzeichnung erfolgte bei geöffneten Augen des Probanden.

Die folgende Abbildung 1 zeigt die Platzierung der Elektroden.

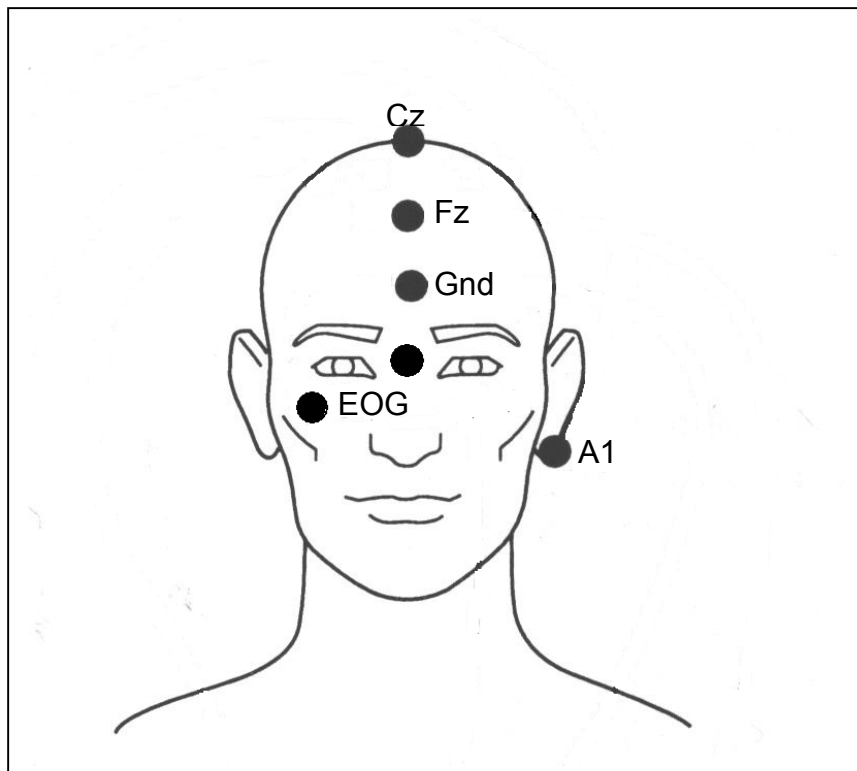


Abb. 1: Elektrodenpositionen

Durch sorgfältige Vorbehandlung der Haut (Reinigung durch alkoholische Lösung und Anwendung einer abradierenden Creme) und durch Elektrodengel wurde erreicht, dass die Elektroden-Haut-Übergangswiderstände gleichmäßig unter 5 k Ω lagen.

Die-EEG-Signalepochen von 4 Sekunden Dauer wurden innerhalb einer Bandbreite von 0,01 Hz bis 30 Hz verstärkt, aufgezeichnet, gemittelt und mit einer Abtastfrequenz von 125 Hz digital gespeichert (Gerät Nicolet Spirit™, Fa. Nicolet Biomedical Inc., Madison, WI).

Die gespeicherten Epochen begannen eine Sekunde vor dem akustischen und endeten zwei Sekunden nach dem visuellen Reiz.

CNV-Reizparadigma:

Das CNV-Reizparadigma bestand aus einer standardisierten sequentiellen Darbietung eines akustischen Reizes (S1) gefolgt von einem visuellen Reiz (S2) im zeitlich festen Abstand von 1 Sekunde. Die zeitliche Auftretenshäufigkeit der S1-S2-Reizkombinationen wurde zufällig generiert und lag zwischen 6 und 10 Reizpaaren in einer Minute, was einem Intervall zwischen den Reizpaaren (intertrial interval, ITI) von 5 bis 8 Sekunden entspricht.

Der akustische Reiz bestand aus einem Ton von 1 kHz. Er hatte einen Schalldruckpegel von 80 dB, eine Dauer von 100 ms und wurde von einem Kopfhörers dargeboten.

Als visueller Reiz wurde das Aufflickern roter LEDs in einer Schwimmbrille mit einer Flickerfrequenz von 18 Hz und einer Einzelblitzdauer von 20 ms eingesetzt.

Der Proband wurde aufgefordert unmittelbar nach Aufflackern der LED den Lichtreiz durch einen Druck auf eine Taste in der händigen Hand zu beenden.

Experimenteller Schmerzreiz:

Die Applikation des experimentellen Schmerzreizes erfolgte modifiziert nach der 'submaximal effort tourniquet technique' (Smith et al., 1966). Dabei wurde dem Probanden eine pneumatische Blutdruckmanschette am linken Arm angelegt und auf einen definierten Druck aufgeblasen. Der zugefügte Druck lag 60 mmHg über dem Mittel des zu Beginn und vor Schmerzreizreizapplikation nach Korotkoff ge-

messenen systolischen Blutdruckwertes und wurde während der gesamten Registrierungszeit konstant gehalten. Nach einer Latenz von 2 Minuten begannen die Registrierungen der CNV, sodass die Gesamtdauer des Schmerzreizes 8 bis 10 Minuten betrug.

Datenanalyse:

Es wurden pro Proband 6 mal 32 artefaktfrei aufgezeichnete CNVs registriert. Als artefaktgestört verworfen wurden Durchgänge mit fehlender bzw. verspäteter (> 500 ms) motorischer Antwort (Tastendruck), mit starken Muskelartefakten, beispielsweise durch Schluckaktivität, oder übermässiger Kontraktion der pericraniellen Muskulatur, sowie mit Augenbewegungsartefakten und stärkeren Potentialschwankungen, die auf „Elektroden-Drift“ zurückzuführen waren.

Weiterhin erfolgte die Registrierung der Reaktionszeit –Beginn von S2 bis Beginn Tastendruck- und der maximal empfundenen Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala (VAS 0-10, 0 kein, 10 stärkster vorstellbarer Schmerz).

Die CNV, die in der 1. Phase ohne Schmerz registriert worden waren, wurden mit denen unter Schmerzbedingungen verglichen. Folgende Parameter wurden dabei analysiert:

- Amplitude zwischen den Zeitpunkten des Beginns des akustischen (S1) und visuellen Reizes (S2),
- Summenintegral der CNV-Fläche ($\sum \Delta U \cdot \Delta t$) zwischen S1 + 400 ms und S2.
- Steigung ($\Delta U / \Delta t$, entsprechend $(U_{t+1} - U_{t-1}) / 2t$) des CNV-Verlaufes im Zeitbereich S1 + 248 ms und S2.

Statistische Auswertung:

Die statische Auswertung erfolgte computergestützt mit einem parametrischen (Student-t) Testverfahren zum Vergleich der gepaarten Mittelwert-Differenzen von Amplitude, Integrale und Steigungen. Weiterhin wurde Regressionsanalysen zwischen (i) Angaben auf der visuellen Analogskala (VAS) und der Reaktionszeit mit der CNV-Parametern, sowie (ii) zwischen den CNV-Veränderungen mit der CNV-Ausgangsaktivität durchgeführt. Signifikante Differenzen oder Korrelationen wurden ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit $< 0,05$ % angenommen.

4) Ergebnisse:

Parameter Amplitude und Integral:

Die Abbildung 2 zeigt die gemittelte CNV-Ableitung aller Probanden mit den Zeitpunkten des akustischen (S1) und visuellen Reizes (S2) und des CNV-Anteiles mit seiner Amplituden und der Fläche unter der Kurve. In der unteren Kurve (blau) ist der gemittelte Verlauf der CNV vor dem Schmerzreiz, in der oberen Kurve (rot) der Verlauf der CNV zu sehen, die während der Schmerzreizapplikation registriert wurde.

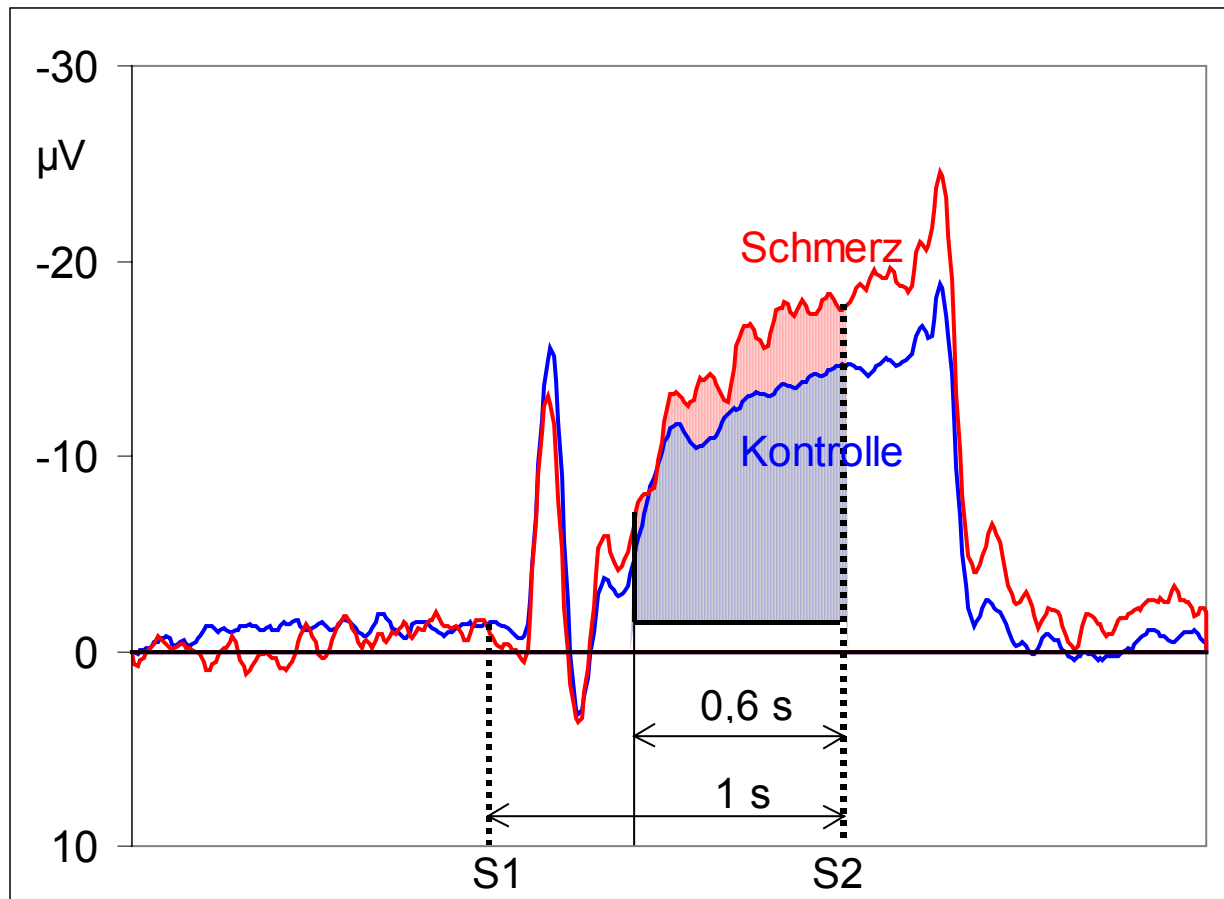


Abb. 2: Verlauf der CNV unter Kontroll- (blau) und unter Schmerzbedingungen (rot).

Die gemessene CNV hatte unter Kontrollbedingungen eine mittlere Amplitude von $-13,11 \mu\text{V}$ ($\pm 3,5 \mu\text{V}$ SD), die Fläche des Integrals betrug $-6,35 \mu\text{Vs}$ ($\pm 2,3 \mu\text{Vs}$ SD).

Die gemessene CNV-Amplitude unter den Bedingungen der Schmerzreizapplikation erhöhte sich im Mittel auf $-16,53 \mu\text{V}$ ($\pm 5,4 \mu\text{V}$ SD), die Fläche des Integrals auf $-8,31 \mu\text{Vs}$ ($\pm 3,2 \mu\text{Vs}$ SD).

Die Mittelwertsdifferenz der CNV Amplitude von $-3,42 \mu\text{V}$ ist hochsignifikant ($p < 0,01$), die des CNV Integrals von $-1,96 \text{ mVs}$ höchstsignifikant ($p < 0,001$), vgl. Abbildungen 3 und 4.

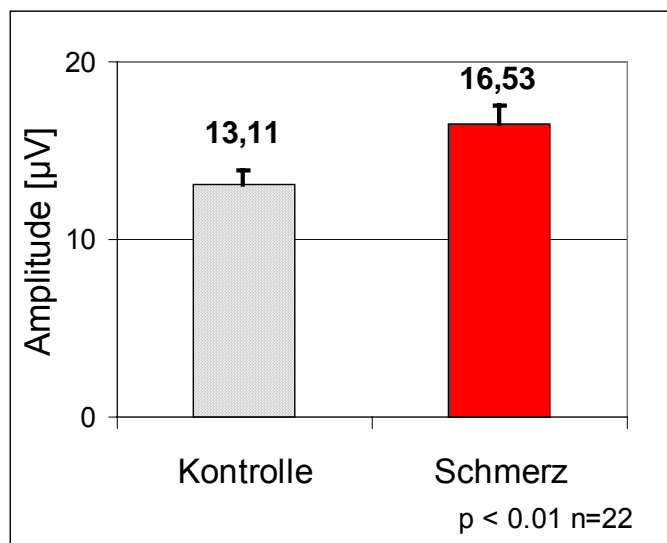


Abb. 3: Amplituden der Mittelwert-CNV \pm Standardfehler von 22 Probanden unter Kontrollbedingungen. (links, schraffiert $-13,11 \mu\text{V} \pm 0,75 \mu\text{V}$ SEM) und während des tonischen Schmerzreizes (rechts, rot, $-16,53 \mu\text{V} \pm 1,15 \mu\text{V}$ SEM). Die signifikante Zunahme der Amplitude während des tonischen Schmerzreizes von $-3,42 \mu\text{V}$ ist besonders zu beachten.

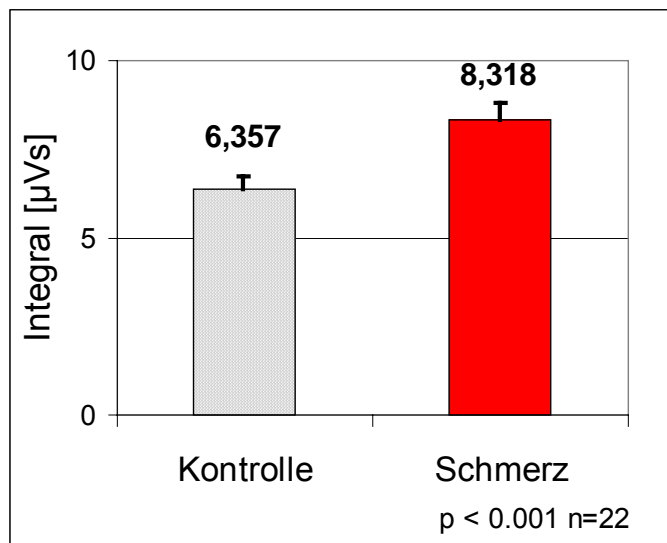


Abb. 4: Integrale der Mittelwert-CNV \pm Standardfehler von 22 Probanden unter Kontrollbedingungen. (links, schraffiert $-6,35 \mu\text{Vs} \pm 0,49 \mu\text{Vs SEM}$) und während des tonischen Schmerzreizes (rechts, rot, $-8,31 \mu\text{Vs} \pm 0,68 \mu\text{Vs SEM}$). Die Zunahme der Integralfäche während des tonischen Schmerzreizes von $-1,96 \mu\text{Vs}$ ist signifikant.

CNV-Parameter Steigung:

In der Abbildung 5a werden die Verläufe der mittleren Steigung der CNV Kurve unter Kontroll- (blau) und unter Schmerzbedingungen gezeigt. In Abbildung 8b ist der Ausschnitt des Zeitbereiches von 284 ms nach S1 bis S2 vergrößert dargestellt. Die Berechnung der Steigung erfolgt nach der Gleichung $m = \Delta U / \Delta t$ mit der resultierenden Einheit $\mu V/ms$.

In Abbildung 5b wurde zusätzlich zur besseren Verdeutlichung eine asymptotische Ausgleichsfunktion eingezeichnet. Auch hier erkennt man die Differenz der Steigungsverläufe unter der Schmerzreizbedingung.

So beträgt die mittlere Steigung des dargestellten Zeitraumes von 284 bis 1000 ms nach Darbietung des akustischen Reizes unter Kontrollbedingungen $0,023 \pm 0,006 \mu V/ms$, unter Schmerzbedingungen $0,028 \pm 0,008 \mu V/ms$. Die Differenz der Gruppenmittelwerte von $0,005 \mu V/ms$ ist hochsignifikant ($p < 0,01$).

In der weiteren Analyse zeigt sich, dass diese Zunahme der mittleren Steigung vor allem durch eine Steigungszunahme innerhalb der ersten Hälfte von 284 bis 624 ms nach Darbietung von S1 zurückzuführen ist (Kontrollbedingung: $0,036 \pm 0,014 \mu V/ms$ auf $0,045 \pm 0,018 \mu V/ms$ unter Schmerzbedingung, Differenz: $0,009 \mu V/ms$, $p < 0,05$), während die mittlere Steigung während der zweiten Hälfte unverändert bleibt (Kontrollbedingung: $0,009 \pm 0,007 \mu V/ms$, Schmerzbedingung: $0,009 \pm 0,008 \mu V/ms$, Differenz: nicht signifikant)

Abb. 5a:

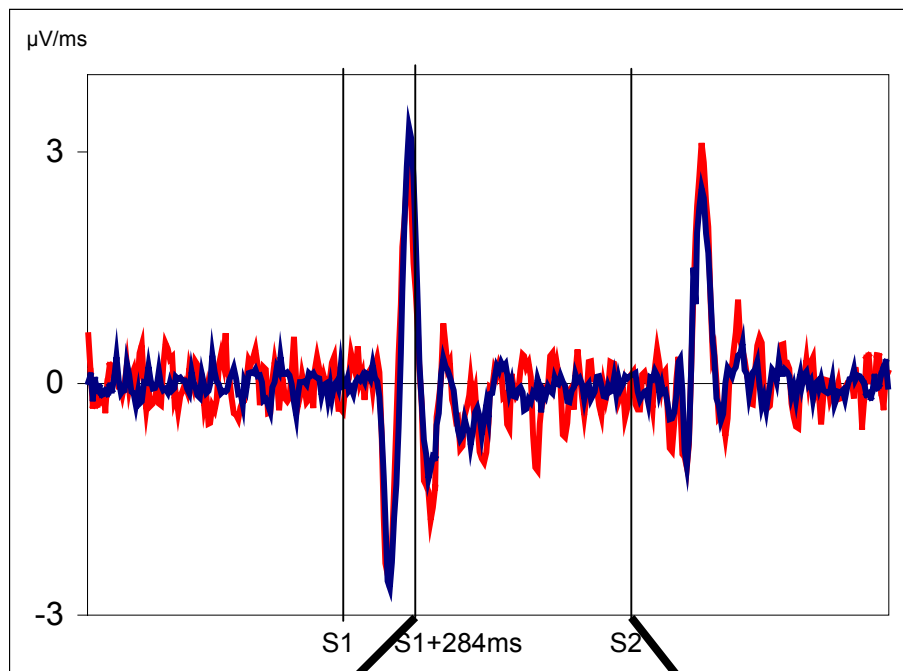


Abb. 5b:

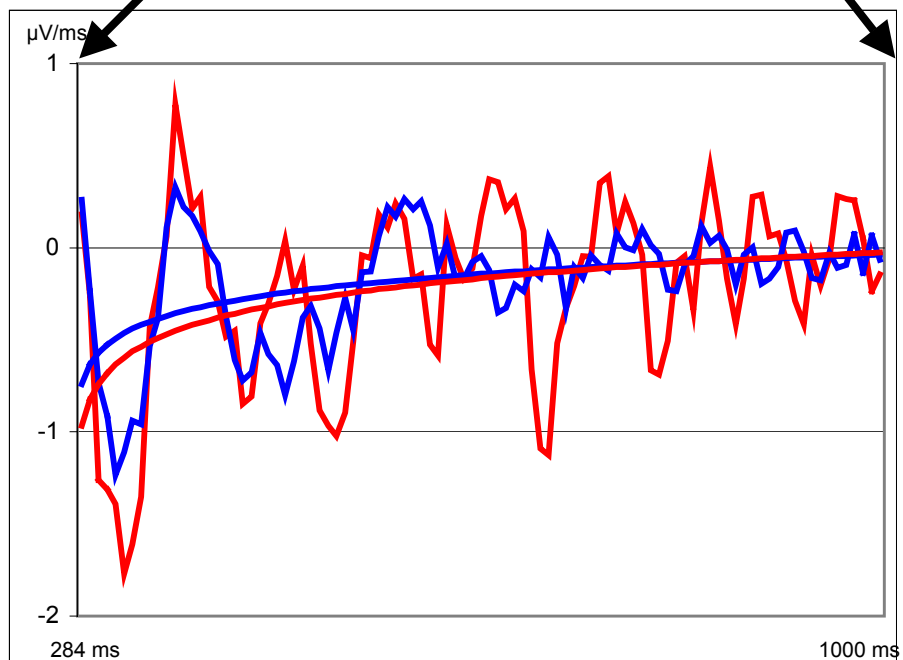


Abb. 5a: Verlauf der Steigung der CNV unter Kontroll- (blau) und unter Schmerzbedingungen (rot).
5b: vergrößerte Darstellung des Zeitbereiches 284 bis 1000 ms nach S1.

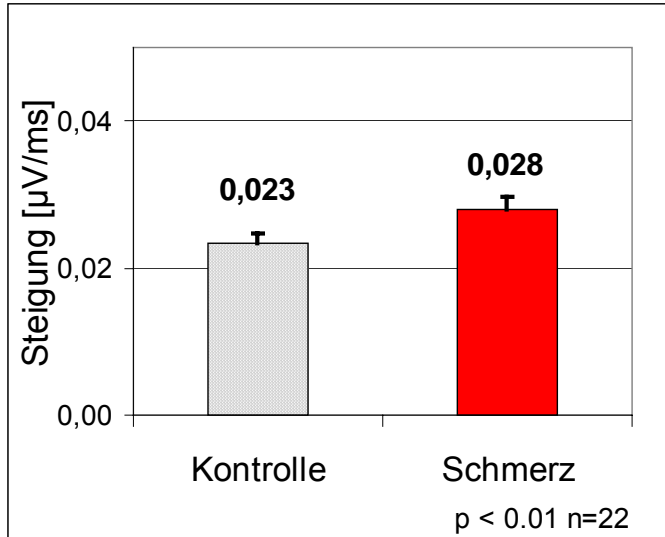


Abb. 6: Gruppenmittelwert \pm Standardfehler der mittleren Steigung im Zeitbereich von 284 bis 1000 ms nach S1 von 22 Probanden unter Kontrollbedingungen (links, schraffiert, $0,023 \pm 0,0013$ $\mu\text{V/ms}$) und unter Schmerzbedingungen (rechts, rot $0,028 \pm 0,0017$ $\mu\text{V/ms}$). Die Differenz der Gruppenmittelwerte von $0,005$ $\mu\text{V/ms}$ ist signifikant ($p < 0,01$).

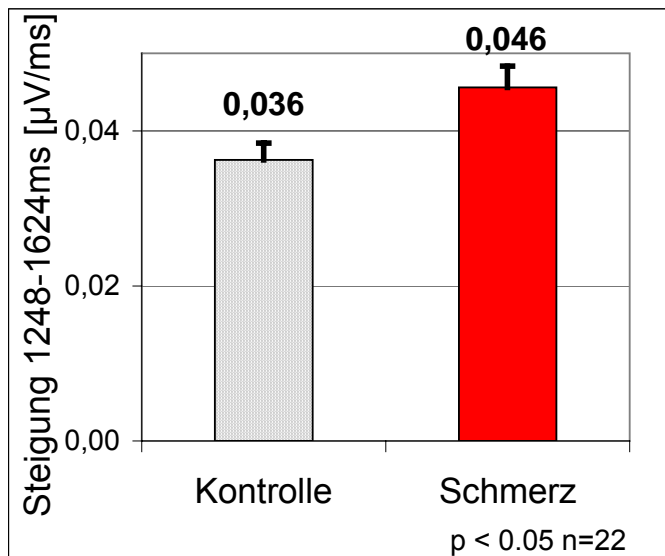


Abb. 7: Gruppenmittelwert \pm Standardfehler der mittleren Steigung im Zeitbereich von 284 bis 624 ms nach S1 von 22 Probanden unter Kontrollbedingungen (links, schraffiert, $0,036 \pm 0,014$ $\mu\text{V/ms}$) und unter Schmerzbedingungen (rechts, rot $0,045 \pm 0,018$ $\mu\text{V/ms}$). Die Differenz der Gruppenmittelwerte von $0,009$ $\mu\text{V/ms}$ ist signifikant ($p < 0,05$).

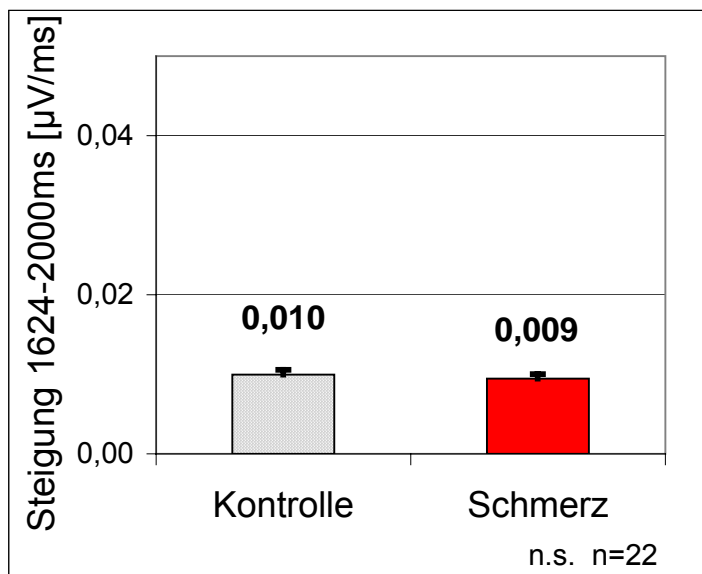


Abb. 8: Gruppenmittelwert \pm Standardfehler der mittleren Steigung im Zeitbereich von 624 bis 1000 ms nach S1 von 22 Probanden unter Kontrollbedingungen (links, schraffiert, $0,009 \pm 0,007 \mu\text{V/ms}$) und unter Schmerzbedingungen (rechts, rot $0,009 \pm 0,008 \mu\text{V/ms}$). Die Differenz der Gruppenmittelwerte ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Reaktionszeit:

Die durchschnittliche Reaktionszeit in der Kontrollbedingung zwischen S2 und Tastendruck betrug 185 ± 39 ms. Die Reaktionszeit während des Schmerzreizes war nur geringfügig kürzer und lag bei 181 ± 32 ms. Die Differenz von 4 ms zwischen beiden Bedingungen war statistisch nicht signifikant (student's t-Test, $p = 0,39$)

Eine graphische Darstellung der Reaktionszeiten findet sich in Abbildung 9.

Weiterhin wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Reaktionszeit, ihrer Veränderung während des Schmerzreizes und den CNV-Parametern und ihren schmerzbedingten Veränderungen besteht. In den durchgeführten Korrelationsanalysen nach Pearson zeigt sich kein linearer Zusammenhang. Eine Übersicht hierzu ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

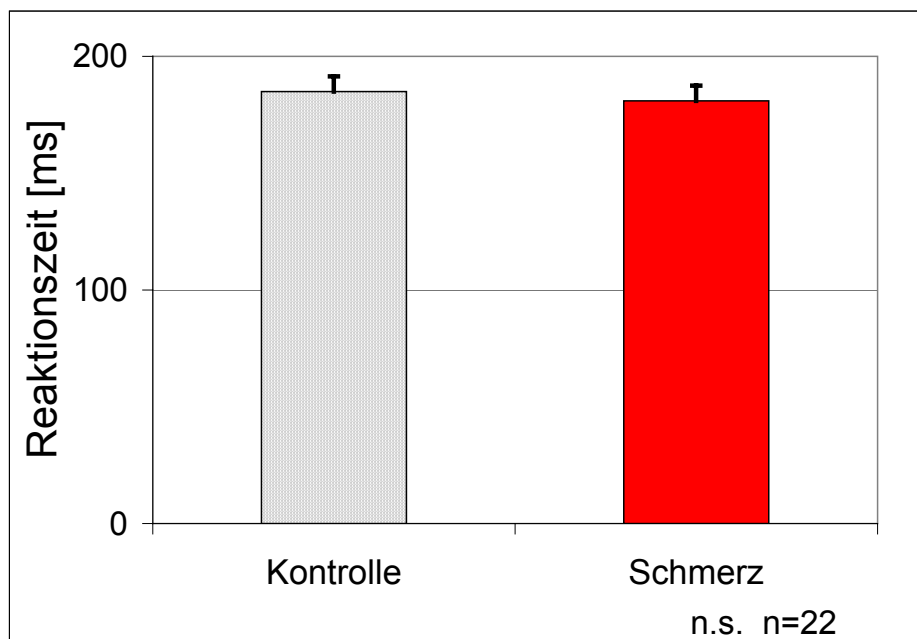


Abb. 9: Gruppenmittelwert \pm Standardfehler der Reaktionszeit nach S2 von 22 Probanden unter Kontrollbedingungen (links, schraffiert, 185 ± 39 ms) und unter Schmerzbedingungen (rechts, rot 181 ± 31 ms). Die Differenz der Gruppenmittelwerte ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Parameter	r	p
Amplitude unter Schmerz	0,15	0,52
Amplitudenzunahme	0,03	0,91
Integral unter Schmerz	0,17	0,44
Integralzunahme	0,01	0,95
Steigung unter Schmerz	-0,20	0,37
Steigungszunahme	-0,24	0,29

Tab. 3: Übersicht über die Regressionsanalyse nach Pearson zwischen der Reaktionszeit während der Schmerzbedingung und den CNV-Parametern während der Schmerzbedingung bzw. den schmerzbedingten Veränderungen. Es findet sich kein linearer Zusammenhang.

Eine zusammenfassende Übersicht der analysierten CNV Parameter sowie der Reaktionszeit unter beiden Experimentalbedingungen ist in Tab 4 wiedergegeben.

	Kontrolle	Schmerz	p
Amplitude [μ V]	13.11 \pm 3.5	16.53 \pm 5.4	< 0.01
Integral [μ Vs]	6.35 \pm 2.3	8.31 \pm 3.2	< 0.001
Steigung [μ V/ms] 1284-2000 ms	0.023 \pm 0.006	0.028 \pm 0.008	< 0.01
1284-1624 ms	0.036 \pm 0.014	0.045 \pm 0.018	< 0.05
1624-2000 ms	0.009 \pm 0.007	0.009 \pm 0.008	n.s.
Reaktionszeit [ms]	185 \pm 39	181 \pm 32	n.s.

Tab. 4: Übersicht der CNV Parameter Amplitude, Integral und Steigung unter Kontroll- und unter Schmerzbedingungen.

Korrelation der Parameter (i) Amplitude, (ii) Integral und (iii) Steigung:

Im folgenden wurde der Frage nachgegangen, wieweit der bisher nicht beschriebene Parameter Steigung mit den „klassischen“ Analyseparametern (Amplitude, Integral) in Zusammenhang steht und somit die Datenanalyse von CNV-Kurven erweitern kann. Hierzu wurden die mittleren Steigungen jedes Probanden mit den Amplituden und Flächen korreliert.

Für die Korrelation Amplitude gegen Steigung zeigte sich eine signifikante positiv kovariierende Korrelation mit einem Korrelationskoeffizient von $r = 0,58$ ($p < 0,01$), für die Korrelation Fläche gegen Steigung eine ebenfalls signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizient von $r = 0,47$ ($p < 0,01$), der erwartungsgemäss kleiner ausfiel als die Korrelation Amplitude gegen Steigung, vgl. Abbildung 10a und 10b:

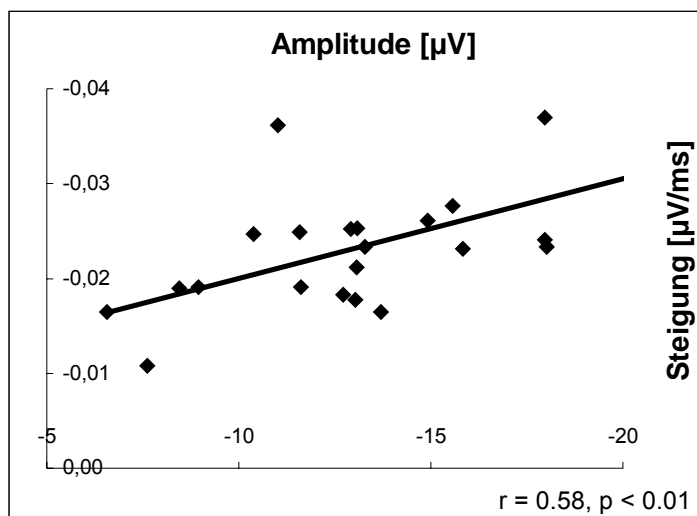


Abbildung 10a: Korrelation der CNV- Steigung und der CNV- Amplitude. $r = 0,58$, $p < 0,01$.

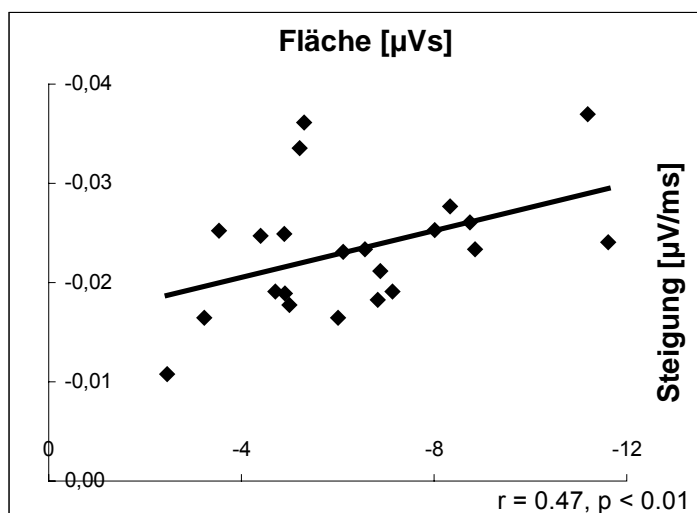


Abbildung 10b: Korrelation der CNV-Steigung und der CNV-Fläche. $r = 0,47$, $p < 0,01$

Korrelation der subjektiv empfundenen Schmerzintensität und CNV Parametern

Weiterhin wurde untersucht, inwieweit ein Zusammenhang zwischen der subjektiv empfundenen Schmerzintensität (VAS-Skalen Angaben) und den CNV-Parametern Amplitude, Fläche und Steigung sowie deren Veränderung während der Schmerzbedingung besteht. Es konnte in den Regressionsanalysen kein Zusammenhang gefunden werden. Die jeweiligen Werte der Korrelationskoeffizienten können der folgenden Tabelle entnommen werden. Eine exemplarische Darstellung der Korrelation Amplitudenzunahme unter Schmerz gegen Schmerzintensität ist in Abbildung 11 wiedergegeben.

Parameter	Korrelationskoeffizient r	p
Amplitude	-0,20	0,37
Amplitudendifferenz	-0,08	0,71
Integral	-0,14	0,52
Integraldifferenz	-0,10	0,65
Steigung	0,06	0,79
Steigungsdifferenz	0,11	0,61

Tabelle 5: Korrelationskoeffizienten der Korrelation der subjektiv empfundenen Schmerzintensität (VAS Skala) mit den analysierten CNV-Parametern. Es findet sich keine signifikante Korrelation.

Es ist jedoch der Zusammenhang zu beobachten, dass die maximale Schmerzempfindung mit mittleren Amplitudenzunahmen einhergehen, während minimale Schmerzempfindung entweder mit größeren Amplitudenzunahmen oder Amplitudenabnahmen vergesellschaftet sind.

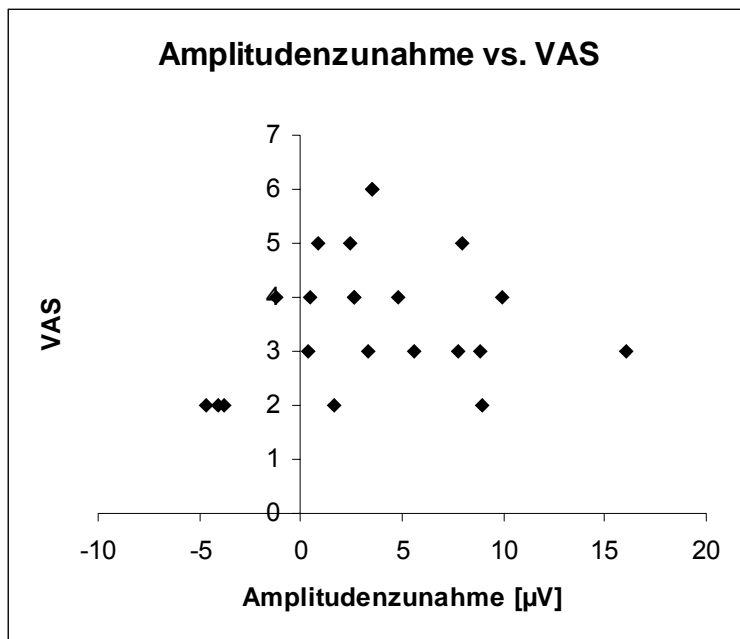


Abb. 11: Korrelation der Amplitudenzunahme gegen die subjektiv empfundene Schmerzintensität. Es besteht kein linearer Zusammenhang, $r = -0,08$, $p = 0,71$.

Korrelation der Ausgangswerte der analysierten CNV-Parameter mit den schmerzbedingten Veränderungen:

Mit der Frage nach einem Zusammenhang zwischen den Ausgangswerten der CNV-Parameter (i) Amplitude, (ii) Integral und (iii) Steigung unter (a) der Kontrollbedingung und (b) den Veränderungen in der Schmerzphase wurden Regressionsanalysen durchgeführt. Sie ergaben keinen linearen Zusammenhang. Es wurden jedoch geringe Amplitudenzunahmen bei grossen wie auch kleinen Ausgangs-CNV Amplituden beobachtet. Die Übersicht hierüber findet sich in Tabelle 6. Eine exemplarische Darstellung der Regression der Kriterien Amplitude und Amplitudendifferenz findet sich in Abbildung 12.

Regression	Korrelationskoeffizient	p
Amplitude vs. Amplitudendifferenz	-0,15	0,49
Integral vs. Integraldifferenz	-0,05	0,82
Steigung vs. Steigungsdifferenz	-0,20	0,37

Tabelle 6: Übersicht der Regressionen zwischen den Ausgangswerten der analysierten Parameter und ihren schmerzbedingten Zunahmen während der Untersuchung.

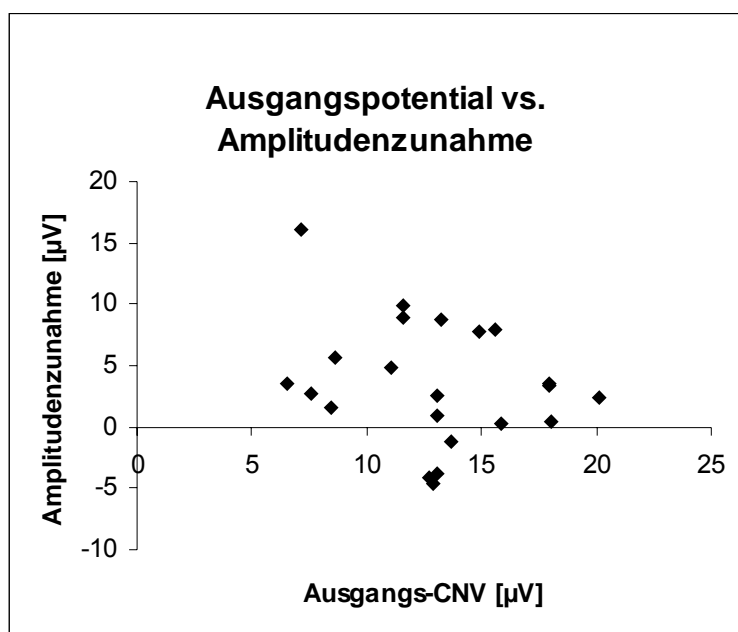


Abbildung 15: Regression der Kriterien Amplitude gegen Amplitudendifferenz. Es besteht kein linearer Zusammenhang, $r = -0,15$, $p = 0,49$.

5) Diskussion:

In der vorgelegten Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich während eines experimentellen tonischen Schmerzreizes die CNV-Parameter Amplitude, Integral und Steigung signifikant verändern. Es werden Zunahmen der Amplitude von beinahe 40%, des Integrals von beinahe 25% gefunden. Eine solche schmerzinduzierte Zunahme der CNV ist bisher nicht beschrieben worden.

CNV und klinische Schmerzzustände

Die CNV und ihre Modulierbarkeit wurden bisher überwiegend in klinischen Schmerzzuständen untersucht, weniger während experimentell induzierten Schmerzzuständen. Insbesondere der Einfluss von Migräneschmerz bzw. der Zyklus innerhalb des Migräneverlaufes ist gut untersucht. (Schoenen und Thimsit-Berthier 1993, Kropp und Gerber 1993 und 1995). So findet sich bei Migränepatienten im kopfschmerzfreen Intervall eine größere CNV Amplitude als bei Normalprobanden. Diese ist kurz vor Beginn der Migräneattacke maximal, um während der Attacke noch unter das Niveau der Normalprobanden abzufallen. Bei Migränepatienten wird eine mangelnde Habituation auf dem Boden einer kortikalen Hyperexzitabilität für die im Intervall erhöhte Amplitude verantwortlich gemacht. Diese Habituationsphänomene treten nach Kropp und Gerber (1998) interiktal zyklisch auf und dabei in einer solchen Regelmässigkeit, dass der klinische Beginn einer Migräneattacke mit der höchsten CNV Amplitude zeitlich koinzidiert und somit vorhergesagt werden kann. Diese Ergebnisse bei Migränepatienten stehen zunächst offensichtlich im Widerspruch zu unseren oben beschriebenen Ergebnissen der Zunahme der CNV während akuter experimenteller Schmerzzustände. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die Annahme, dass der akute Schmerz in der Migräneattacke anderen Ursprungs als der experimentelle in unserer Untersuchung ist. Während der Tourniquet-Schmerz, wie bereits in der Einleitung beschrieben, einen peripheren Nozizeptorschmerz darstellt, ist beim Schmerz in der Migräneattacke nach Bildgebungsstudien (Übersicht in May 2004) von einem zentralen Anteil auszugehen. Bei ähnlicher Aktivierung in Bildgebungsstudien von Migräne- und Clusterkopfschmerzpatienten kann auch die Beobachtung eingeordnet werden, dass bei Clusterkopfschmerzpatienten selbst nach Durchtrennung des N. Trigemini –und somit Ausschaltung aller peripherer nozizeptiver Afferenzen- vor

Eintritt in den Hirnstamm weiterhin Schmerzattacken auftreten und zentral in der funktionellen Bildgebung die vorher beschriebenen Aktivierungen fortbestehen. In diesem Zusammenhang müssen dann ebenfalls die Normalisierungen der interiktalen CNV eingeordnet werden, die unter der prophylaktischen Medikation von Betablockern oder dem Calciumantagonisten Cycloandelat auftreten (Kropp und Gerber 1993, Schoenen et al, 1986, Siniatchkin et al, 1998), während trotz klinischer Besserung des Schmerzes nach Behandlung mit Sumatriptan keine Veränderung der CNV auftritt (Göbel et al, 1993), da 5-HT Antagonisten keine Auswirkungen auf die kortikale Exzitabilität haben.

Ferner sprechen Ergebnisse aus Untersuchungen mit transkranieller Magnetstimulation (Gerwig et al, 2005) ebenfalls für kortikal weitverteilte Habituationsveränderungen, sodass die CNV-Veränderungen bei Migräne nicht durch das Epiphänomen Schmerz hervorgerufen werden, sondern eher Veränderungen der kortikalen Exzitabilität zugeschrieben werden müssen.

Bei anderen Kopfschmerzarten wie dem chronischen Spannungskopfschmerz oder dem „chronic daily headache“ sind bisher keine Veränderungen der CNV beschrieben worden. So fanden weder Maertens de Noordhout et al. (1986) noch Siniatchkin et al. (1998) in zahlenmäßig umfangreichen sowie methodisch einwandfreien Untersuchungen keinen Einfluss des Schmerzstatus bei Patienten mit Spannungskopfschmerz, Kombinationskopfschmerz mit Überwiegen der Spannungskomponente oder „Chronic Daily Headache“ auf CNV Parameter.

Eine vergleichbare Untersuchung, die CNV-Veränderungen bei peripheren Schmerzzuständen untersucht, sind die CNV Ableitungen von Tandon und Kumar 1996 bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz. Die CNV Veränderungen werden als Korrelat kognitiver und behaviouraler Veränderungen von Patienten mit chronischem Rückenschmerz gesehen. Diese müssen jedoch vorsichtig interpretiert werden, da bei der untersuchten Patientengruppe zwar initial ein peripherer Nozizeptorschmerz vorlag, jedoch nach einer Erkrankungsdauer von fünf bis zehn Jahren ein zentraler Anteil und plastische Vorgänge im nozizeptiven und antinozizeptiven System angenommen werden müssen.

Tonische Schmerzzustände und evozierte Potentiale

Neben der CNV bei klinischen Schmerzzuständen wurden evozierte Potentiale auch in der Untersuchung von experimentellen tonischen Schmerzreizen eingesetzt.

Im Gegensatz zu der in dieser Studie gefundenen Zunahme der CNV wurden bislang nur Abnahmen evozierter Potentiale beschrieben. So fanden Benzon et al. 1988 und Chen et al. 1985 Reduktionen von evozierten Potentialen (SEPs und schmerzevoziert) während eines Tourniquet Schmerzes. Während Benzon, der nicht schmerzhafte somatosensible EVOPs untersuchte, seine Ergebnisse als direkte mechanische Kompression des peripheren Nerven einordnete, ging Chen in seiner Studie davon aus, dass nur die späten Anteile (> 80 ms) als Ausdruck der Schmerzverarbeitungskomponente der durch schmerzhafte elektrische Stimulation ausgelösten EVOPs Abbild einer Interferenz zwischen tonischem Schmerz und antinozizeptivem System sind.

Auch wenn die Ergebnisse gegensätzlich erscheinen, so bleibt die Frage offen, ob die Effekte auf frühe Anteile evozierter Potentiale mit Effekten auf späte Anteile verglichen werden können, da, wie in der Einleitung bereits aufgezeigt, die Generatorstrukturen der frühen und späten Anteile nicht die selben sind und auf unterschiedliche Wege durch den tonischen Schmerzreiz beeinflusst werden können.

Aber auch zum Einfluss auf späte, ereigniskorrelierte Potentiale liegen Untersuchungen vor: In einer vergleichbaren Oberarm-Tourniquet Studie von Lorenz und Bromm 1997 wurde eine Verringerung der P300 im Oddball Paradigma nachgewiesen. Dieselbe Verringerung zeigte sich auch während kognitiver Ablenkung, sodass die Autoren von einer schmerzbedingten Verminderung der Aufmerksamkeit-Ressourcen ausgehen. Darüber hinaus zeigten Rosenfeld und Kim 1991 sogar den Zusammenhang zwischen Amplitudenreduktion P300 und Zunahme der Schmerzintensität.

In einem ähnlichen Experimentalansatz beschrieb Michalski 1998 den Einfluss eines tonischen Schmerzreizes („Cold-Pressor-Test“ mit Abkühlung der Hand in 5⁰ Celsius kaltem Wasser) auf die P300. Sowohl in auditorisch wie auch in visuell ausgelösten Oddball Paradigmen war die Amplitude der P300 signifikant reduziert, was von den Autoren als spezifischer Schmerzeffekt angesehen wurde.

Interessant ist dabei, dass in allen P300 Studien -auch bei Einsatz unterschiedlicher Schmerzreize- ein scheinbar im Widerspruch zur hier vorgestellten Studie stehendes Ergebnis (Abnahme des evozierten Potentials) nachgewiesen wurde. Dieses ist aber vor dem Hintergrund unterschiedlicher Konzepte der Bedeutung von P300 und CNV zu sehen. Nach Picton 1992 tritt die P300 dann auf, wenn ein von der Regel abweichendes Ereignis auftritt. In den eingesetzten Oddball-Paradigmen handelt es sich dabei um selten auftretende Töne in einer Reihe von Standardtönen, deren Auftretenszeitpunkt nicht vorhersehbar ist. Im Vergleich mit dem in dieser Studie eingesetzten CNV-Paradigma, bei dem der imperative Stimulus jedes Mal angekündigt und vom Probanden somit erwartet wird, kann von einer deutlich höheren Aufmerksamkeitsleistung im P300-Paradigma ausgegangen werden, was zur Folge haben könnte, dass der applizierte Schmerzreiz eher zu einer Aufteilung der Aufmerksamkeit bzw. Reizdämpfung und somit zur Amplitudenreduktion der P300 führt. Diese hypothetische Aufmerksamkeitsdistraktion findet sich auch in den Verhaltensdaten (Reduktion der Entscheidungsgenauigkeit, Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit). Im CNV Konzept wird eher von einer gerichteten Aufmerksamkeit mit fast ausschliesslich vorhandener Reizerwartung ausgegangen, sodass durch den Schmerzreiz eine Art „Mitnahmeeffekt“ auf die CNV-Amplitude angenommen werden kann. Auf der Verhaltensebene beschleunigen sich zwar in der hier vorgelegten Untersuchung die Reaktionszeiten nur marginal und nicht signifikant, nehmen aber auch nicht wie in den P300 Experimenten zu, wodurch andererseits aber auch ein reiner Zusammenhang zwischen schnelleren Reaktionszeiten und zunehmender CNV-Amplitude, wie von Rockstroh et al. (1989) beschrieben, unwahrscheinlich erscheint. Diese Annahmen werden auch durch Untersuchungen von Kropp et al 2001 gestützt, bei denen ein linearer Zusammenhang zwischen Leistung in Testen zur selektiven Aufmerksamkeit (D2-„Letter Cancellation-Test“) und der CNV-Amplitude gezeigt wurde.

CNV und Arousal sowie unspezifische Aktivierung

Ein mögliche Erklärung der hier beschriebenen Ergebnisse mag in einer durch den Akutschmerz bedingten Änderung des Arousallevels liegen. So wurde schon von Tecce (1972) eine Beziehung des Arousalniveaus mit der CNV Amplitude in Form einer umgedreht „U“-förmigen Kurve beschrieben. Niedrige und hohe Arousalniveaus gehen mit einer kleinen CNV-Amplitude einher, während bei einem middle-

ren Arousalniveau die CNV-Amplitude maximal wird. Aktuelle Untersuchungen von Higuchi et al (1997a und 1997b) und Kamijo et al. (2004) weisen in die selbe Richtung. Higuchi beschreibt eine solche Funktion während der Applikation von Lichtstimuli graduerter Intensitäten, während Kamijo dieses vor, während und nach körperlicher Aktivität nachweist. Der Effekt der Veränderung des Arousalniveaus ist jedoch unspezifisch. Coenen (1995) zeigte eine solche Funktion in der Analyse des Verhältnisses von Prästimulus-Spektralpower-Aktivität des EEGs mit der CNV Amplitude.

Die Unspezifität des Einwirkens des Arousallevels auf langsame Potentiale zeigt sich auch in der Arbeit von Masaki et al. (2000), in der ebenfalls die oben beschriebene Funktion des Zusammenhangs in diesem Fall mit dem Bereitschaftspotentials nachgewiesen werden konnte.

Die hierbei involvierten CNV-generierenden Strukturen, insbesondere der thalamische reticuläre Kern, erhalten Afferenzen sowohl von der mesenzephalen Formatio reticularis wie auch dem mediotthalmischen frontalen kortikalen System. Beide sind ebenso involviert ins Arousal System und haben einen weitgefächerten facilitativen Effekt auf neuronale Transmission (Skinner und Yingling, 1976).

In diesem Zusammenhang unspezifischer Aktivierungen sind auch die Beobachtungen der pharmakologischen Beeinflussung der CNV einzuordnen. Während nach Timsit-Berthier (1991) anregende Stimulantien zu einer Zunahme der CNV führten, reduzierten Sedativa die CNV. Beide Substanzgruppen werden im allgemeinen als unspezifisch wirkende Substanzen sowohl kortikal wie auch subkortikal angesehen, wobei Sedativa jedoch nicht nur zu Reduktionen der Amplituden der CNV führen, sondern auch in der Untersuchung von van Leeuwen et al. (1995) alle Komponenten (P1, N1, P2N2 und P3) ereigniskorrelierter Potentiale verminderten.

Der Zusammenhang zwischen Arousallevel und CNV Amplitude bleibt jedoch spekulativ. Zum einen könnte ein direkter Effekt amplitudenwirksam sein. Zum anderen könnte es sich um eine verminderte Habituation handeln. Lew und Polich (1993) beschrieben, dass bei P3 Ableitungen, die unter erhöhter Aufmerksam-

keitsleistung durchgeführt wurden, eine deutlich verminderte Habituation im Verlaufe der Ableitung auftrat, die zu erhöhten Amplituden führte.

Funktionelle und anatomische Gemeinsamkeiten von Schmerzverarbeitung und CNV

Es bleibt die Frage, in wieweit und über welche morphologischen oder funktionellen Substrate der experimentelle Schmerzreiz zum einen Einfluss auf Arousal und Aufmerksamkeit, zum anderen direkt auf das EEG nimmt. In aktuellen Studien der funktionellen Bildgebung von Akutschmerz nach verschiedenen Stimuli wird ein Netzwerk von Strukturen zur Schmerzwahrnehmung identifiziert. Neben dem primären somatosensiblen Kortex (SI), sind dies der vordere cinguläre Kortex (ACC), der Inselkortex, der Thalamus sowie der präfrontale Kortex (Wiech et al. 2001).

In Untersuchungen zu den Generatoren der CNV, die elektrophysiologische Verfahren (Oberflächen-EEG und Subdural-ECOG-Ableitungen, Ableitungen mit Tiefenelektroden, Magnet-Enzephalogramm) und auch funktionell bildgebende Verfahren einschliessen, wurden Aktivierungen in vergleichbaren Arealen (präfrontaler Cortex bifrontaler Kortex, Supplementär-motorische Area, Cingulum, Thalamus) gefunden (Hamano et al. 1997, Basile et al. 1994, Nagai et al. 2004), sodass von einer weiträumigen Überlappung beider Netzwerke ausgegangen werden muss. Werden nun Teile des schmerzverarbeitenden Netzwerkes aktiviert, könnte dies zu einer Fazilitierung des Generatornetzwerkes und somit zu einer Amplitudenzunahme der CNV führen.

Insbesondere Strukturen des medialen schmerzleitenden Systems, auf diencephaler Ebene die intralaminären Thalamuskern und telencephal vordere Anteile des Cingulums, erscheinen als mögliche Kandidaten der Konvergenz von schmerzverarbeitenden und CNV-generierenden Strukturen.

Für diese Fazilitierung sprechen auch Ergebnisse der Untersuchungen von Chang et al. (2002), die während eines tonischen Schmerzreizes eine frontale Aktivitätszunahme in niedrigen Frequenzbändern (Delta, Theta) als Ausdruck einer von ihnen als „Motivationsmodulation“ genannten Aufmerksamkeitsänderung beschrieben haben. In die ähnliche Richtung weisen auch die Ergebnisse von Le Pera et al. (1999) einer Inhibition des primären motorischen Systems während eines tonischen Schmerzreizes. Dieses lässt sich in Zusammenhang mit unseren Ergebnis-

sen bringen, wenn davon ausgegangen wird, dass die Fazilitierung überwiegend die Strukturen betrifft, die für Aufmerksamkeitsprozesse zuständig sind, während für andere Systeme weniger Ressourcen zur Verfügung stehen.

Zusammenfassend kann somit unser Ergebnis -zumindest mit dem angewendeten methodischen Ansatz- als Veränderung des Arousalniveaus und der daraus resultierenden Fazilitierung der selektiven Aufmerksamkeit angesehen werden. Eine Übersicht der in der vorgelegten Arbeit involvierten Strukturen gibt die folgende Abbildung (Abb. 13).

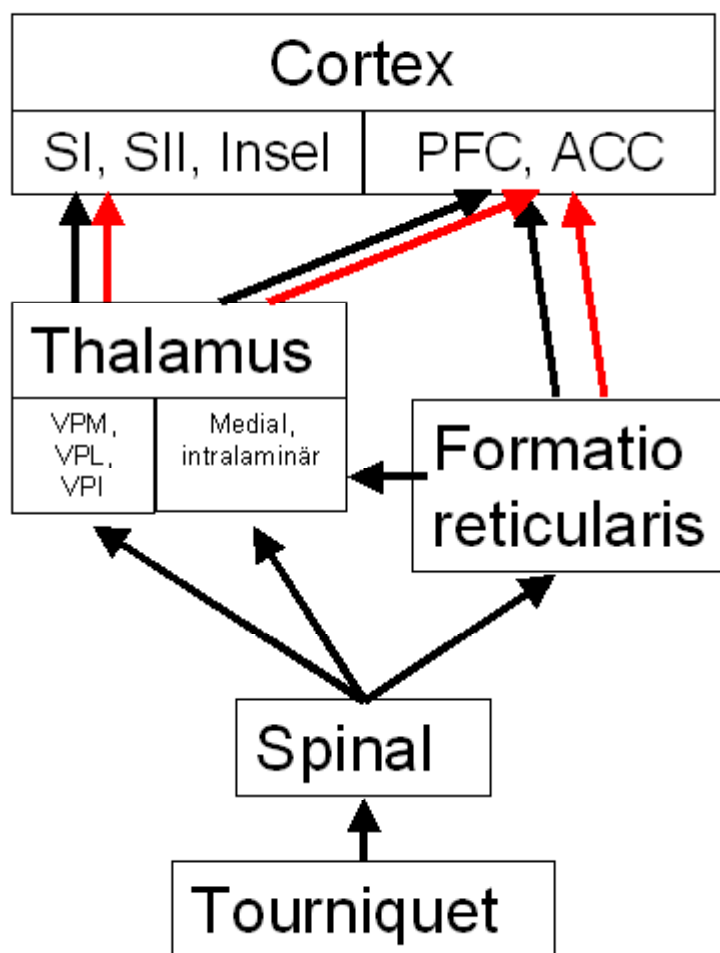


Abb. 13. Schematische Übersicht der in der Schmerzverarbeitung und CNV-Generierung beteiligten Strukturen und funktionellen Verknüpfungen (schwarz: Schmerz, rot: CNV; PFC: Präfrontaler Kortex, ACC: vorderes Cingulum).

Kortikale Mechanismen und Gliazell-Anteil

Neuronale Aktivierung und begleitende Gliazell-Depolarisation bilden die Basis der CNV (Skinner und Molnar 1983; Bauer et al. 1993). Eine aufgabenabhängige neuronale Aktivierung mit schnellem On- und Offset führt durch den depolarisationsinduzierten Ausstrom von Kalium in den Extrazellarraum zu einem Kaliumgradienten über der neuronalen Membran. Dieser Mechanismus führt zu lokalen Pufferströmen des sich langsam depolarisierenden Gliazellnetzwerkes mit anschließender Negativierung aufgrund der Kaliumaufnahme durch die gliale Zellmembran (Chen und Nicholson 2000, Caspers et al. 1980). Demnach kann die aufgabenbedingte Zunahme der CNV Amplitude während der Schmerzbedingung durch eine erhöhten extrazellulären Kalium-Konzentration erklärt werden. Es ist nicht davon auszugehen, dass eine Veränderung der elektrischen Eigenschaften der Gliazellen während der Schmerzbedingung auftritt. Vielmehr ist der neuronale Kalium-Ausstrom der entscheidende Faktor für die Zunahme des Gradienten. Somit ist entweder von einer zahlenmäßigen Zunahme der aufgabenabhängig depolarisierten Neurone oder von einer stärkeren Depolarisation auszugehen.

Spekulativ und aktuell nicht einzuordnen bleiben die Zusammenhänge zwischen lokalem Partialdruck von CO_2 , O_2 und K^+ -Konzentrationen sowie DC-Potentialen. Zum einen konnten in verschiedenen Experimenten von Lehmenkühler eine epikranielle Negativierung sowie eine parallel dazu verlaufende kortikale Positivierung in Normoventilation bei zunehmender Hyperkapnie (Lehmenkühler et al. 1999) ebenso wie eine kortikale Positivierung unter Apnoe mit konsekutiven K^+ -Konzentrationsanstieg nachgewiesen werden (Staschen et al. 1987). Andererseits konnten Tomita-Gotoh und Hayashida (1996) unter Hyperventilation und Abnahme des pCO_2 eine Negativierung des epikraniellen DC-Potentials zeigen. Letztendlich unterscheidet sich die hier vorgestellte Untersuchung von den letztgenannten dadurch, dass Veränderungen des extrazellulären Milieus aufgrund der neuronalen Verarbeitung eines tonischen Schmerzreizes auftreten und nicht durch Veränderungen der Ventilation oder passiver Veränderungen des Ionenmilieus, wobei dann auch weitere mögliche Generatoren von DC-Potentialen (z. B. Blut-Hirn-Schranke) außer Betracht gelassen werden können.

Methodendiskussion

Die Frage, ob sich Schmerz mit Hilfe von elektrophysiologischen Messgrößen quantifizieren lässt, wird weiterhin kontrovers diskutiert.

In unserer Untersuchung fand sich kein linearer Zusammenhang zwischen der subjektiven Schmerzstärke und der CNV Analyseparameter. Ein Grund hierfür mag in der hier angewandten Methodik liegen. Zum einen gehen sowohl für die subjektive Schmerzstärke als auch für die CNV nur ein „Summationswert“ für die gesamte Ableitung bzw. Ableitungsdauer in die Analyse ein, ohne dass Veränderungen *innerhalb* des Zeitraums der Registrierung während der Schmerzbedingung aufgezeichnet werden. Zum anderen wird nur eine Schmerzintensität während des Experimentes angewendet und konstant beibehalten. Eine interindividuelle Variation erfolgt nicht. In wieweit also die Messung und Analyse der CNV zur Messung von in unserem Fall experimentell induzierten Schmerzzuständen von Nutzen ist, kann letztendlich nicht beantwortet werden. Aufgrund des fehlenden Zusammenhangs der Veränderungen während der Schmerzbedingung von den Ausgangswerten der analysierten Parameter muss zumindest ein Zusammenhang mit den schmerzbedingten Veränderungen von Arousal und Aufmerksamkeit angenommen werden. Insbesondere sollte beachtet werden, ob es sich um tonische oder phasische Schmerzzustände handelt, die aufgrund ihres unterschiedlichen zeitlichen Verlaufes unterschiedlich zum einen auf funktionelle Systeme (tonisches vs. phasisches Arousal, Tecce 1973) aber auch auf kortikale Mechanismen (neuronale vs. gliale Aktivierung, Bauer et al. 1993) einwirken können.

Weitere notwendige Untersuchungen zu diesem Vorhaben sollten diese Überlegungen berücksichtigen. Neben kontinuierlichem Erfassen der Schmerzstärke sowie graduierten Schmerzintensitäten bieten sich hier weitergehende Analyseverfahren wie die in der quantitativen EEG-Analyse gebräuchlichen Verfahren der Spektralpoweranalyse oder der Kohärenzanalyse an. Es könnten somit zum einen anhand des Powerspektrums des Spontan-EEGs das Arousal-Niveau, zum anderen durch die kontinuierliche Registrierung auch der Verlauf der Habituation registriert werden. Dieses könnte abschliessend weitere Fragen nach der Art des Zusammenhangs zwischen CNV-Parametern und empfundener Schmerzintensität -umgekehrt „U“-förmig, linear oder Funktionen mit unterschiedlicher Sättigungscharakteristik- beantworten. Weiterhin sollten zusätzliche Untersuchungen zur Er-

fassung von Aufmerksamkeitsfunktionen (wie z. B. der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung) erfolgen, um den verschiedenen Konzepten von Aufmerksamkeit Rechnung tragen zu können, da ereigniskorrelierte Potentiale eben mehr als nur eindimensionale Aufmerksamkeitsleistungen widerspiegeln.

6) Zusammenfassung:

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Einfluss eines experimentellen tonischen, ischämischen Schmerzreizes auf die Contingent Negative Variation (CNV) untersucht. Hierzu wurden bei 22 gesunden freiwilligen Probanden 6 mal 32 CNV Ableitungen vor, während und nach einem Schmerzreiz bestimmt. Dieser Reiz bestand aus einem Tourniquetschmerz, in dem mit einer Blutdruckmanschette der arterielle Blutzufuss im linken Oberarm mit einem Manschettendruck unterbrochen wurde, der 60 mmHg oberhalb des systolischen Blutdruckes lag. Hieraus resultierte in den folgenden zwei Minuten ein dumpfdrückender tiefer Schmerz.

Während der Schmerzbedingung nahm die CNV in allen drei untersuchten Parametern (Amplitude, Integral, Steigung) signifikant zu. Die Amplitude stieg von $-13,11 \mu\text{V}$ auf $-16,53 \mu\text{V}$, das Integral von $6,35 \mu\text{Vs}$ auf $-8,31 \mu\text{Vs}$ und die Steigung von $0,023 \mu\text{V/ms}$ auf $0,028 \mu\text{V/ms}$. Die Reaktionszeit war mit 185 ms und 181 ms unverändert.

Es zeigte sich keine lineare Korrelation zwischen den elektrophysiologischen Parametern und der subjektiv empfundenen Schmerzintensität. Es kann jedoch vermutet werden, dass sowohl niedrige wie auch hohe Schmerzintensität mit niedrigen CNV Amplituden einhergehen, während im mittleren Bereich der Schmerzintensitäten die höchsten CNV-Amplituden zu beobachten waren. Ebenfalls unabhängig war die schmerzbedingten Zunahme der jeweiligen CNV-Parameter vom Ausgangsniveau.

Die Ergebnisse weisen auf eine schmerzbedingte Veränderung des Wachheitsniveaus und der daraus resultierenden Bahnung der selektiven Aufmerksamkeit hin. Diese wird durch eine weite Überlappung der Netzwerke ermöglicht, die sowohl für die CNV-Generierung wie auch die Schmerzverarbeitung verantwortlich sind und thalamische, bifrontale und cinguläre Strukturen umfassen.

7) Literatur

1. Basile, L.F., Rogers, R.L., Bourbon, W.T., Papanicolaou, A.C. (1994) Slow magnetic flux from human frontal cortex. *Electroenc. Clin. Neurophysiol.* 90, 157-165.
2. Bauer, H., Korunka, C., Leodolter, M. (1993): Possible glial contribution in the electrogenesis of SPs. *In*: McCallum, W.C., Curry, S.H. (Eds.): *Slow potential changes in the human brain*. S. 23-34. New York: Plenum Press
3. Benzon, H.T., Toleikis, J.R., Meagher, L.L., Shapiro, B.A., Ts'ao, C.H., Avram, M.J. (1988) Changes in venous blood lactate, venous blood gases, and somatosensory evoked potentials after tourniquet application. *Anesthesiology* 69, 677-682
4. Brunia, C.H.M. (1994) Is a stimulus conveying task-relevant information a sufficient condition to elicit a stimulus-preceding negativity. *Psychophysiol.* 31, 129-139
5. Caspers, H., Speckmann, E.J., Lehmenkühler, A. (1980) Electrogenesis of cortical DC potentials. *Prog. Brain. Res.* 54, 3-15.
6. Cesare, P., McNaughton, P. (1997) Peripheral pain mechanisms. *Curr Opin Neurobiol.* 7, 493-499.
7. Chang, P.F., Arendt-Nielsen, L., Chen, A.C. (2001) Dynamic changes and spatial correlation of EEG activities during cold pressor test in man. *Brain. Res. Bull.* 15, 667-675.
8. Chen, A.C., Treede, R.D., Bromm, B. (1985) Tonic pain inhibits phasic pain: evoked cerebral potential in man. *Psychiatry. Res.* 14, 343-51.
9. Chen, K.C., Nicholson, C. (2000) Spatial buffering of potassium ions in brain extracellular space. *Biophys. J.* 78, 2776-2797.
10. Coenen, A.M. (1995) Neuronal activities underlying the electroencephalogram and evoked potentials of sleeping and waking: implications for information processing. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 19, 447-63.
11. Droste, C., Greenlee, M.W. (1985) Two separate components of pain produced by the submaximal effort tourniquet technique. *Pain.* 23, 95-96.
12. Elbert, T. (1993) Slow cortical potentials reflect the regulation of cortical excitability. *In*: McCallum, W.C., Curry, S.H. (Eds.): *Slow cortical potential changes in the human brain*. S. 235-251. New York, Plenum Press.

13. Fitzgerald, M. (1984) The course and termination of primary afferent fibres. In: Wall, P.D., Melzack, R. (Eds): Textbook of pain. S. 34-38. Edinburgh, Churchill Livingstone
14. Gerwig, M., Kastrup, O., Stude, P., Niehaus, L., Diener, H.C. (2005) Visual cortex excitability in migraine evaluated by single and paired magnetic stimuli. *Headache*. 45, 1394-1399.
15. Gobel, H., Krapat, S., Ensink, F.B., Soyka, D (1993) Comparison of contingent negative variation between migraine interval and migraine attack before and after treatment with sumatriptan. *Headache*. 33, 570-572.
16. Hagenouw, R.P.M., Bridenbaugh, P., van Egmond, J., Stuebing, R. (1986) Tourniquet Pain: A Volunteer Study. *Anesth. Analg.* 65, 1175-1180.
17. Hamano, T., Lüders, H.O., Ikeda, A., Collura, T.F., Comair, Y.G., Shibasaki, H. (1997) The cortical generators of the contingent negative variation in humans: a study with subdural electrodes. *Electroenc. Clin. Neurophysiol.* 104, 257-268.
18. Higuchi, S., Watanuki, S., Yasukouchi, A. (1997a) Effects of reduction in arousal level caused by long-lasting task on CNV. *Appl. Human. Sci.* 16, 29-34.
19. Higuchi, S., Watanuki, S., Yasukouchi, A., Sato, M. (1997b) Effects of changes in arousal level by continuous light stimulus on contingent negative variation (CNV). *Appl. Human. Sci.* 16, 55-60.
20. Issberner, U., Reeh, P.W., Stehen, K.H. (1996) Pain due to tissue acidosis: a mechanism for inflammatory and ischemic myalgia? *Neurosci. Lett.* 208, 191-194.
21. Kamijo, K., Nishihira, Y., Hatta, A., Kaneda, T., Kida, T., Higashiura, T., Kuroiwa, K. (2004) Changes in arousal level by differential exercise intensity. *Clin. Neurophysiol.* 115, 2693-2698.
22. Kropp, P., Gerber, W.D. (1993) Is increased amplitude of contingent negative variation in migraine due to cortical hyperactivity or to reduced habituation? *Cephalalgia*. 13, 37-41.
23. Kropp, P., Gerber, W.D. (1995) Contingent negative variation during migraine attack and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. *Cephalalgia*. 15, 123-128.
24. Kropp, P., Gerber, W.D. (1998) Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neurosci. Lett.* 257, 73-76.

25. Kropp, P., Linstedt, U., Niederberger, U., Gerber, W.D. (2001) Contingent negative variation and attentional performance in humans. *Neurol. Res.* 2001. 23, 647-650.
26. Kumazawa, T., Mizumura, K. (1977) Thin-fibre receptors responding to mechanical, chemical and thermal stimulation in the skeletal muscle of the dog. *J. Physiol.* 273, 179-194.
27. Lehmenkühler, A., Richter, F., Pöppelmann, T. (1999) Hypoxia- and hypercapnia-induced DC potential shifts in rat at the scalp and the skull are opposite in polarity to those at the cerebral cortex. *Neurosci. Lett.* 270, 67-70.
28. Le Pera, D., Graven-Nielsen, T., Valeriani, M., Oliveira, A., Di Lazzaro, V., Tonali, P.A., Arendt-Nielsen, L. (1999) Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clin. Neurophysiol.* 110, 1475-1480.
29. Lew, G.S., Polich, J. (1993) P300, habituation, and response mode. *Physiol. Behav.* 53, 111-117.
30. Lewis, T., Pickering, G.W., Rothschild, P. (1931) Observations upon muscular pain in intermittent claudication. *Heart* 15, 359-383.
31. Lorenz, J., Bromm, B. (1997) Event-related potential correlates of interference between cognitive performance and tonic experimental pain. *Psychophysiology* 34, 436-45.
32. Maertens de Noordhout, A., Timsit-Berthier, M., Timsit, M., Schoenen, J. (1986) Contingent negative variation in headache. *Ann. Neurol.* 19, 78-80.
33. Marchettini, P., Simone, D.A., Caputi, G., Ochoa, J.L. (1996) Pain from excitation of identified muscle nociceptors in humans. *Brain. Res.* 740, 109-116.
34. Masaki, H., Takasawa, N., Yamazaki, K. (2000) Human movement-related brain potentials preceding voluntary movement in different arousal states monitored with skin potential level. *Percept. Mot. Skills.* 90, 299-306.
35. May, A. (2004) The contribution of functional neuroimaging to primary headaches. *Neurol. Sci.* 2004. 25, Suppl 3:85-88.
36. McCallum, W.C., Papakostopoulos, D., Griffith, H.B. (1976) Distribution of CNV and other slow potential changes in human brainstem structures. In: McCallum, W.C., Knott, J.R. (Eds.) *The responsive brain*. S. 205-210. Bristol: Wright and Sons.

37. Mense, S. (1999) Neurobiologische Grundlagen von Muskelschmerz. *Der Schmerz* 13, 17-24
38. Michalski, A. (1998) The effects of tonic pain on processing the non-painful stimuli indexed by late components of event-related potentials. *Acta. Neurobiol. Exp.* 58, 55-64
39. Nagai, Y., Critchley, H.D., Featherstone, E., Fenwick, P.B., Trimble, M.R., Dolan, R.J. (2004) Brain activity relating to the contingent negative variation: an fMRI investigation. 21, 1232-41.
40. Newham, D.J., Edwards, R.H.T., Mills, K.R. (1994) Skeletal muscle pain. *In*: Wall, P.D., Melzack, R. (Eds.) *Textbook of pain*. S. 423-431. Edinburgh: Churchill Livingstone.
41. Oldfield, R.C. (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113.
42. Picton, T.W. (1992) The P300 wave of the human event-related potential. *Clin. Neurophysiol.* 9, 456-79
43. Rebert, C.S. (1972) Cortical and subcortical slow potentials in the monkeys brain during a preparatory intervall. *Electroenc. Clin. Neurophysiol.* 33, 389-402
44. Rockstroh, B., Elbert, T., Canavan, A., Lutzenberger, W., Birbaumer, N. (1989) Slow cortical potentials and behaviour. Baltimore: Urban und Schwarzenberg.
45. Rohrbaugh, J.W., Gaillard, A.W.K. (1983) Sensory and motor aspects of the contingent negative variation. *In*: Gaillard, A.W.K., Ritter, W. (Eds.) *Tutorials in ERP research: endogenous components*. S. 269-310. Amsterdam: Elsevier.
46. Rosenfeld, J.P., Kim, M. (1991) Ongoing pain as a mental workload indexed by P300 depression: discrimination of real and feigned pain conditions. *Psychophysiology*. 28, 336-43.
47. Schoenen, J., Timsit-Berthier, M. (1993) Contingent negative variation: methods and potential interest in headache. *Cephalalgia*. 13, 28-32.
48. Schoenen, J., Maertens de Noordhout, A., Timsit-Berthier, M., Timsit, M. (1986) Contingent negative variation and efficacy of beta-blocking agents in migraine. *Cephalalgia* 6, 229-233.
49. Segerdahl, M., Ekblom, A., Sollevi, A. (1994) The influence of adenosine, ketamine, and morphine on experimentally induced ischemic pain in healthy volunteers. *Anesth. Analg.* 79, 787-791

50. Siniatchkin, M., Gerber, W.D., Kropp, P., Vein, A. (1998) Contingent negative variation in patients with chronic daily headache. *Cephalalgia* 18, 565-569.
51. Siniatchkin, M., Gerber, W.D., Vein, A. (1998) Clinical efficacy and central mechanisms of cyclandelate in migraine: a double-blind placebo-controlled study, *Funct. Neurol.* 13, 47-56.
52. Skinner, J.E., Yingling, C.D. (1976) Regulation of slow potential shifts in nucleus reticularis thalami by the mesencephalic reticular formation and the frontal granular cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 40, 288-96.
53. Skinner, J.E., Molnar, M. (1983) Event-related extracellular potassium ion activity changes in frontal cortex of conscious cat. *J. Neurophysiol.* 49, 204-215.
54. Smith, G.M., Egbert, L.D., Markowitz, R.A., Mosteller, F., Beecher, H.K. (1966) An experimental pain method sensitive to morphine in man: the submaximum effort tourniquet technique. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 154, 324-332.
55. Staschen, C.M., Lehmenkühler, A., Zidek, W., Caspers, H. (1987) Relations of cortical DC potentials and K⁺ concentration in blood and extracellular space of the brain cortex during reversible asphyxiation. *EEG-EMG Z. Elektroenzephalogr. Elektromyogr. Verwandte. Geb.* 18, 53-57.
56. Stöhr, M., Dichgans, J., Buettner, U.W., Hess, C.W., Altenmüller, E. (1996) *Evozierte Potentiale*. New York, Berlin, Heidelberg (usw.): Springer-Verlag
57. Tandon, O.P., Kumar, S. (1996) Contingent negative variation response in chronic pain patients. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 1996;40: 257-261.
58. Tecce, J.J. (1972) Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man. *Psychol. Bull.* 77, 73-108.
59. Tecce, J.J., Cattanach, L. (1982) Contingent negative variation: In: Niedermeyer, E., Lopez da Silva, F. (Eds.) *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*. S. 543-562. Baltimore: Urban und Schwarzenberg.
60. Timsit-Berthier, M. (1991) Contingent negative variation (CNV) in psychopharmacology. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Event. Related. Brain. Potentials. Suppl* 42, 142-152.
61. Tomita-Gotoh, S., Hayashida, Y. (1996) Scalp-recorded direct current potential shifts induced by hypocapnia and hypercapnia in humans. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 99, 90-97.

62. van Leeuwen, T.H., Verbaten, M.N., Koelega, H.S., Slangen, J.L., van der Gugten, J., Camfferman, G. (1995) Effects of oxazepam on event-related brain potentials, EEG frequency bands, and vigilance performance. *Psychopharmacology*. 122, 244-62.
63. Wallace, K.G. (1992) The pathophysiology of pain. *Crit. Care. Nurs.* 15, 1-13.
64. Walter, W.G., Cooper, R., Aldridge, V.J., McCallum, W.C. (1964) Contingent negative variation: an electrical sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature* 203, 380-384
65. Wiech, K., Preissl, H., Birbaumer, N. (2001) Neural networks and pain processing. New insights from imaging techniques. *Anaesthesist*. 50, 2-12.
66. Willis WD. The origin and destination of pathways involved in pain transmission. In: Wall, P.D., Melzack, R. (Eds): *Textbook of pain*. 2. Ed. S. 88-99. Edinburgh, Churchill Livingstone
67. Woolf, C.J. (1979) Transcutaneous electrical nerve stimulation and the reaction to experimental pain human subjects. *Pain*. 7, 115-127.

8) Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriores Cingulum
AEP	Akustisch evoziertes Potential
BP	Bereitschaftspotential
BR	Blinkreflex
CNV	Contingent negative variation
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	Ereigniskorrelierte Potentiale
EP	Evozierte Potenziale
fMRT	Funktionelle Kernspintomographie
FR	Formatio reticularis
IHS	Internationale Kopfschmerzgesellschaft
ITI	Intertrialintervall
MEG	Magnetenzephalographie
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
S1	Primärer sensibler Kortex
S2	Sekundärer sensibler Kortex
SCP	Slow Cortical Potential
SEP	Somatosensibel evoziertes Potential
SPECT	Singlephotonenemissionscomputertomographie,
TMS	transkranielle Magnetstimulation
VAS	Visuelle Analogskala
VEP	Visuell evoziertes Potential
VPI	Ncl. ventralis posterior inferior
VPL	Ncl. ventralis posterolateralis
VPM	Ncl. ventralis posteromedialis
WDR	Wide-dynamic-range Neurone

9) Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. M. Lehmenkühler, St. Vincenz-Krankenhaus Düsseldorf, und Herrn Professor Dr. med. D. Bingmann, Institut für Physiologie, Universität Duisburg-Essen, für die exzellente Betreuung und Anleitung bei den Untersuchungen sowie für die unendliche Geduld bei der Abfassung der vorgelegten Arbeit.

Besonderes danken möchte ich meiner Ehefrau Claudia Stude, die tatkräftig mit ihrer Mithilfe bei der Datenerhebung und unermüdlichen Unterstützung entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Bei meinem Mentor Herrn Professor Dr. med. M. Keidel, Bezirkskrankenhaus Bayreuth, und bei Herrn Priv. Doz. Dr. phil. B. W. Müller, Rheinische Kliniken Essen, möchte ich mich für den inzwischen freundschaftlich wissenschaftlichen Austausch und Dialog während vieler Phasen der vorgelegten Arbeit bedanken.

Zum Schluss gilt mein Dank allen Probanden, die die Durchführung einer solchen wissenschaftlichen Studie erst möglich machen.

10) Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Philipp Stude
Geburtsdatum:	04.08.1973
Geburtsort:	Recklinghausen
Wohnort:	Velbert-Langenberg
Familienstand:	Verheiratet, 1 Kind
Staatsangehörigkeit:	Deutsch

Schulbildung

08.1980 – 07.1983	Grundschule a. d. Hohenzollernstrasse, Re
08.1983 – 06.1992	Gymnasium Petrinum, Re

Wehrdienst

07.1992 – 09.1993	Sanitätszentrum 611, Mittenwald
-------------------	---------------------------------

Studium

10.1993 – 11.1999	Studium der Humanmedizin, Universität Essen
22.11.1999	Ärztliche Prüfung; Approbation als Arzt
10.1999 – 03.2002	Aufbaufernstudium „Technik in der Medizin“, Universität Kaiserslautern, Abschluss Universitätszertifikat
10.2005 – vorauss. 09.2007	Aufbaufernstudium „Total Quality Management“, Universität Kaiserslautern, Abschluss Master of Arts (MA)

Beruflicher Werdegang

01.12.1999 - 31.12.2003	Assistenzarzt, Neurologische Universitätsklinik Essen
01.02.2004 - 31.01.2005	Assistenzarzt, Rheinische Kliniken Essen, Klinik f. Allgemeine Psychiatrie
27.04.2005	Facharztprüfung zum Facharzt für Neurologie
01.07.2005 - 31.03.2006	Assistenzarzt, Westdeutsches Kopfschmerzzentrum, Neurologische Universitätsklinik Essen
seit 01.04.2006	Assistenzarzt, Klinik für Neurologie, BG-Kliniken Bergmannsheil, Universitätsklinik, Bochum